M20236

22101662928

35745

ISTITUTO DERMO-SIFILOPATICO DELLA R. UNIVERSITÀ DI NAPOLI
DIRETTO DAL PROF. T. DE AMICIS

QUATTRO CASI
DI
RINOSCLEROMA

CONTRIBUTO CLINICO, ISTOLOGICO E BATTERIOLOGICO

ALLO STUDIO DI QUEST' AFFEZIONE
ED ESPERIENZE SULLA CONCORRENZA VITALE
FRA IL BACILLO DEL RINOSCLEROMA E LO STREPTOCOCCO DELL' ERESIPELA

pel
DOTT. AUGUSTO DUCREY
Coadiutore e libero docente in Dermosifilopatia

MILANO
TIPOGRAFIA BORTOLOTTI DEI FRATELLI RIVARA
1893

Questo lavoro fu già riassuntivamente presentato al XIV Congresso dell'Associazione Medica Italiana (Sezione di Dermatologia e Sifilografia), tenutosi in Siena nell'agosto 1891. — Vedi questo Giornale, fascicolo III, 1891, pag. 326 e seg.

M20235

Estratto dal *Giornale Italiano delle Malattie Veneree e della Pelle*
2° Sem. 1892 — 1° Sem. 1893

Negli ultimi giorni dell' aprile dell' anno 1890 il Prof. Massei, avendo avuto ad osservare nel deambulatorio di laringoiatria dell' ospedale clinico, da lui diretto, una giovane donna affetta da rinoscleroma, con quella cortesia che lo distingue, si compiacque invitarci a farne oggetto di speciale ricerca istologica e batteriologica. Non più tardi di un mese dopo, allo spirare del maggio, mentre noi attendevamo allo studio di quel caso, un altro ancora gliene si presentava nel deambulatorio medesimo in persona di un uomo adulto, del quale egli volle del pari noi ci occupassimo, offrendoci così l' occasione di continuare e di completare le osservazioni già iniziate nell' inferma precedente.

Non è a dire se fummo lieti dell' onore che ci veniva dalla fiducia del nostro eminente clinico laringologo, sia perchè nessun caso di rinoscleroma avevamo avuto fino allora la opportunità di studiare e di seguire dappresso e sia ancora perchè questa singolare malattia, malgrado lo studio di essa siasi andato in questi ultimi anni sempre più completando, indubbiamente lascia ancora campo ad osservazione sopra alcuni fatti tuttora controversi, sia dal punto di vista clinico che anatomico e batteriologico. Cosa che non maraviglia, quando si guardi alla scarsezza dei casi che la letteratura ne registra o per lo meno alla scarsezza dei casi sottoposti a scrupolosa indagine e quando si pensi che l'applicazione degli studii di batterioscopia e di coltura al processo del rinoscleroma sia di data tutt' altro che antica.

Per singolare fortuna, ad accrescere notevolmente il nostro materiale di osservazione, vennero in breve tempo ad aggiungersi ai nostri primi due infermi due nuovi casi di rinoscleroma, in persona di un uomo ed una donna anche questi, i quali sebbene non ci ap-

partenessero direttamente, per cortesia di colleghi, ci fu permesso del pari di tenere allo studio.

Tutti e quattro quest' infermi noi abbiamo voluto lungamente accompagnare nelle varie fasi della loro affezione, la quale per sede, per decorso, per modalità diverse ci ha presentato interesse superiore ad ogni aspettativa, tanto da imporci ad indugiarne la pubblicazione finoggi, dopo circa due anni di osservazione, precisamente quando alcuni fatti, che ci sembrano di grande importanza, risultanti dalla osservazione clinica dei nostri casi, appparivano, a nostro modo di vedere, bene stabiliti, epperò maturi per renderli di pubblica ragione.

Cominciamo dalla esposizione delle storie cliniche e relativi diarii.

I.

Storie e diarii clinici.

Osservazione I^a^. — *Spica Margherita*, di Nicodemo, di anni 24, donna di casa, nubile, è nata in Pomarico, prov. di Basilicata. I suoi genitori, entrambi viventi e perfettamente sani, assicurano di non essere stati in niun tempo affetti da sifilide o da alcun' altra malattia costituzionale: essi hanno avuto nove figliuoli, dei quali loro ne restano cinque solamente, gli altri quattro essendo morti in età bambina, per malattie comuni.

L' inferma, sebbene cresciutasi sempre di costituzione meschina, non ha sofferto affezioni importanti nella sua fanciullezza e nella sua adolescenza; mestruata all' età di sedici anni, ha avuto spesso a notare irregolarità nel tempo e nella quantità delle sue perdite mensili d' ordinario assai scarse.

Era da tre anni in un educandato a Potenza, quando cominciò a soffrire, nell' anno 1884, di clorosi, per la quale ha usato cure ricostituenti di ogni maniera, migliorando alquanto senza però mai guarirne. Clorotica già da tempo, un giorno, stando tuttavia in convitto, senza cause speciali, fu colpita la prima volta in sua vita, da un' ostinata epistassi dalla narice sinistra, che si ripetette poi, più o meno abbondante, quasi quotidianamente, per un mese circa. Cessata questa, non ebbe altro a notare fino al marzo dell' anno 1887, quando, senza che ella si fosse esposta a speciali cause reumatizzanti, le si cominciò a manifestare come una corizza, con abbondante flusso di una sostanza giallastra, densa dal naso, talora striata anche di sangue, abbondante così da imbrattarne parecchie pezzuole nel corso del giorno. E contemporaneamente la voce andava acquistando un timbro nasale, precisamente come di chi è fortemente raffreddato.

Perdurarono così le cose per oltre cinque mesi, a capo dei quali, mentre la secrezione diveniva sempre meno copiosa, ma più densa e più attaccaticcia, si manifestarono in corrispondenza dello scheletro osseo del naso e

precisamente sul lato sinistro di esso dei dolori spontanei, fissi, di uguale intensità in tutte le ore del giorno, ai quali spesso si accoppiava, volta a volta, un' intensa cefalea, non circoscritta a questa od a quella regione, ma d' ordinario diffusa a tutto il capo. Fece allora per consiglio del suo medico delle irrigazioni nelle cavità nasali con acqua fenicata, senza notevole vantaggio. Frattanto i dolori, circoscritti sul lato sinistro dello scheletro osseo del naso, non persistettero oltre cinquanta o sessanta giorni, residuando sempre niente altro che la consueta secrezione, fattasi anche gradatamente più scarsa.

In questo tempo si ammalò d' ileo-tifo, che decorse senza gravi complicazioni, ma fu seguito da lunga e stentata convalescenza: ebbe anche abbondante caduta di capelli, i quali rinacquero tardi e pochi.

Dopo un anno, dall' inizio di quella peculiare corizza, l' inferma vide prodursi discreta difficoltà nella libera respirazione nasale, sovratutto nell' atto del camminare, epperò sentiva il bisogno di tener la bocca semiaperta, ciò che le accadeva spesso anche durante il sonno, in guisa che la mattina non di rado nello svegliarsi soleva trovarsi a bocca asciutta.

Fattasi riosservare in quel tempo dal suo medico, questi le disse che guardando nella narice sinistra vi si scorgeva la presenza come di un piccolo polipo e lo stesso, ma assai meno visibilmente, sembrava si producesse nella narice dell' altro lato. Insieme all' ostacolata respirazione nasale la nostra giovanetta ebbe ad avvedersi di una graduale diminuzione del potere olfattivo, fino a non più sentire od appena gli odori anche più penetranti.

Presso a poco nella medesima epoca, un anno cioè dall' inizio delle prime sofferenze al naso, le accadde, con sua sorpresa, due o tre volte solamente, nell' atto del bere, di veder rifluire l' acqua dalle narici.

Si sottopose per circa tre mesi ad un trattamento di ioduro di potassio, senza nulla guadagnare.

Fin dal maggio dell' anno 1889, dalla narice sinistra, perfettamente turata da una massa carnosa, dura, non veniva più fuori secrezione alcuna e pochissima ne veniva dalla destra nell' atto del soffiarsi forte. Fece ricorso a pennellazioni con farmaci diversi nello interno delle cavità nasali ed a medicazioni topiche di ogni maniera, fino a che, stanca dagl' insuccessi, abbandonò definitivamente ogni trattamento, locale ed interno.

Interrogata se sospettasse di causa capace a procurarle l' affezione che la molesta, di niente altro si rammenta che di un forte trauma riportato sul naso, molto tempo prima che quella corizza insorgesse (circa tre anni innanzi), un giorno, che, scherzando con le compagne di collegio, fu violentemente battuta col viso contro di una porta. È bene notare che oltre al violento dolore al naso, seguito all' urto, non ebbe nè epistassi, nè gonfiore, nè altro insorgere di fenomeni infiammatorii.

Stato attuale. — (27 aprile 1890). — È una giovane di molto meschina costituzione, profondamente anemica e clorotica, con sistema osseo e muscolare gracili, pannicolo adiposo assai scarso. Colorito generale della pelle pallido-gialletto; mucose visibili ugualmente pallide. Capelli color castagno e radi.

Al primo guardare l'inferma, l'attenzione del clinico, a parte lo stato generale di salute molto deperito, è richiamata sul naso, che si mostra alquanto difforme: slargato e depresso nei suoi due terzi inferiori, ha perduto le sue naturali linee di profilazione; che anzi, visto di lato, presenta nelle sue parti laterali, a destra ed a sinistra, una superficie leggermente curva a convessità anteriore ed esterna, precisamente come se qualche cosa nello interno lo dilatasse, e sulla sua parte dorsale come una lieve solcatura trasversale, immediatamente in sopra dell'apice, di guisa che questo appare alquanto rivolto in alto, avvicinandosi così tutto il naso, nel suo insieme, al tipo del naso camuso (V. Tav. I. Fig. 1ª). Il colorito della cute, sovratutto in corrispondenza delle pinne e dell'apice e più ancora dei solchi naso-genieni, è meno roseo del normale, tendente al brunastro, con una fine punteggiatura nera, che segna lo sbocco alquanto dilatato dei follicoli sebacei. Integrità completa del sottosetto. Nessuna nota di processo infiammatorio. Le aperture delle narici non difformate, se non voglia farsi conto di una maggiore rotondità di esse, dovuta senza dubbio alla distensione eccentrica, operata sulle pinne da due masse carnose, di colorito roseo-grigiastro, a superficie integra, non ulcerata, ma inuguale ed anfrattuosa, come lobata, che si affacciano allo esterno, senza raggiungere il margine anteriore delle pinne, dal quale si arrestano a pochi millimetri di distanza, tanto a destra che a sinistra.

Il naso misura trasversalmente alla base, da una pinna all'altra, centimetri 3,7; in lunghezza, dalla glabella alla base del sotto-setto, centimetri 5,4 e centimetri 6 dall'un solco naso-genieno all'altro, contornando il margine delle pinne ed il lobulo. Il diametro massimo della narice sinistra, misurato da dietro in avanti e da fuori in dentro, è di centimetri 1,4; di due millimetri meno quello della narice destra. Il sotto-setto alla base misura centimetri 0,8.

Alla palpazione, il naso, mentre nulla presenta di notevole nel suo scheletro osseo, a parte una discreta dolorabilità anche a modica pressione, in corrispondenza sovratutto del margine anteriore delle ossa nasali, nel resto di sua lunghezza, per tutta la estensione della parte cartilaginea di esso, lascia percepire una sensazione speciale di cresciuta resistenza e precisamente come quando si stringesse fra le dita una massa fibrosa compatta attraverso di un guscio fibro-cartilagineo alquanto elastico, rappresentato dalle pinne. Se invece col polpastrello dell'indice si preme direttamente su quelle masse carnose, mammellonate, affaciantisi all'apertura delle narici, esse si mostrano sufficientemente dure, malgrado sembri di notare anche in esse un certo grado, per quanto minimo, di elasticità. In questo punto la pressione per poco si accentui, riesce all'inferma assai dolorosa. Spontaneamente però non si risveglia mai alcun dolore e la principale sofferenza è determinata da quel senso penoso di tappamento delle narici.

Non è possibile di spingere neanche uno specillo sottile attraverso le aperture delle narici stesse, per quanto accuratamente si ricerchi, epperò esse risultano affatto impervie.

Ogni sensazione olfattiva cessata: l'inferma non sente neanche l'odore penetrante dell'ammoniaca.

Dal naso della paziente, quando le si fa molto dappresso, si sente emanare un odore sgradevole, che ricorda di lontano quello di un leggiero ozena.

All' esame della *bocca* notasi integrità completa dei denti e della mucosa delle guance, della lingua, e del palato duro. Solo la mucosa gengivale, massime quella del mascellare superiore, e peculiarmente nella sua parte anteriore, appare più tumida del normale ed anche facilmente sanguinante. L' inferma assicura che questo turgore della mucosa gengivale data in lei da moltissimi anni, assai prima che la lesione al naso s' iniziasse.

Deprimendo la lingua con un' abbassalingua si possono osservare le lesioni che cominciano a svolgersi sul velo pendolo palatino e delle quali la nostra donna, a parte quel temporaneo rigurgito dei liquidi per le narici, non ci aveva dato altro sentore, essendo mancato finoggi costantemente in quella sede ogni sintoma subbiettivo. A cominciare dall' ugola, che è tuttora integra, ma alquanto deviata verso sinistra (V. Tav. II, Fig. 1ª), vedesi, per uno spazio molto ristretto, il colorito della mucosa cangiarsi, divenire biancastro tendente al madreperlaceo e sotto forma di una zona quasi nastriforme accompagnare così il margine inferiore sinistro del velopendolo, allargandosi poi in fuori ed in basso su tutto lo spazio interposto fra gli archi palato-glosso e palato-faringeo, la tonsilla compresa, ed estendendosi in giù fin dove l' occhio può giungere. Questo spazio, così limitato, si presenta spesso alla osservazione nascosto da abbondante secreto giallastro, denso ed attaccaticcio e, rimosso questo con un po' d' ovatta, vedesi la tonsilla sinistra molto più voluminosa del normale, a superficie bianco-grigiastra, bernoccoluta: al tatto di consistenza maggiore dell' ordinario.

Spingendo il dito indice nello spazio naso-faringeo superiore si toccano integre le coane, con i loro limiti ben disegnati, senza che nulla di neoformato vi s' intravedesse; ma la rinoscopia posteriore, per quanto ripetutamente provata, non ha potuto dare risultati precisi e sicuri, l' inferma prestandosi molto male a questo genere di esame.

Affatto integro il laringe.

Diario. — Il giorno 4 giugno 1890, mediante il cucchiaio di Volkmann si procede all'enucleazione di buona parte delle masse che riempiono le fosse nasali, cagionando all'inferma sufficiente dolore. — Nell' atto dell'operazione si nota la grande facilità di penetrazione dell' istrumento nel tessuto neoformato e l' uscita di una discreta quantità di sangue.

In due sedute posteriori si ripete il raschiamento delle fosse nasali, le quali restano così abbastanza libere, fino a livello dello scheletro osseo del naso; ma in alto il cucchiaio incontra un tessuto molto compatto, che gli oppone forte resistenza.

Il Prof. Massei sottopose consecutivamente l' inferma alle causticazioni con la galvano-caustica, ottenendone buoni risultati: dopo circa una ventina di sedute si ebbe alquanta permeabilità delle fosse nasali, attraverso delle quali fu possibile di passare con un piccolo stiletto. In queste condizioni, la donna, sentendosi già un poco sollevata, volle far ritorno in paese; in quel tempo ella aveva anche in piccola parte riacquistato il senso dell' olfatto.

Prima che l' inferma partisse si ebbe cura di escidere col bisturi un piccolo tratto della mucosa gengivale, là dove questa si presentava più tumida, in corrispondenza degli incisivi, per farne oggetto di ricerca.

Nel novembre dello stesso anno ella si ripresenta nuovamente alle consultazioni del Prof. Massei. L'affezione lasciata a sè medesima, dopo la partenza da Napoli dell'inferma, aveva gradatamente riacquistato terreno. Era trascorso appena un mese dalle ultime causticazioni operate e l' inferma assicura che il passaggio dell'aria attraverso le cavità nasali era affatto precluso, come del resto erasi nuovamente stabilita completa anusmia. All'esame obbiettivo le cavità nasali si veggono in alto occupate dal tessuto di nuova formazione, che si dispone in ambo i lati come in forma d'imbuto rovesciato, sperdendosi in basso nella mucosa delle pinne ed arrestandosi ad un centimetro e mezzo circa dal margine libero di queste; anche il passaggio di un sottile specillo non riesce possibile. — Le condizioni generali dell'ammalata sono pressochè immutate: forse ella appare anche più pallida e più stanca dell'ordinario. — Quello che sovratutto la tormenta moltissimo è una cefalea frontale, manifestatasi contemporaneamente al ripigliare dell'affezione.

Il 16 novembre si ripete il raschiamento delle cavità nasali e si ritorna nei giorni consecutivi alle causticazioni con la galvano-caustica, alternandole con pennellazioni locali di acido lattico.

La tumefazione della mucosa gengivale persiste e la lesione all'istmo delle fauci non appare gran fatto progredita. La stessa deviazione dell' ugola, forse leggermente più accentuata, con un colorito quasi opalino della mucosa e la stessa delimitazione del processo alla tonsilla sinistra e spazio compreso fra i due pilastri dello stesso lato; se non che la tonsilla appare alquanto più tumefatta e quasi costantemente ricoperta da uno strato di muco attaccaticcio.

Il 20 dello stesso mese si escide un altro piccolo lembo della mucosa gengivale, in un posto lontano da quello precedentemente scelto e nello stesso tempo si asporta l'apice dell' ugola.

L'inferma, pur conservandosi sempre molto debole e molto sofferente, sovratutto per la pertinace cefalalgia, presentava già dopo nove sedute di galvanocaustica un discreto miglioramento locale, sebbene non fosse dato ancora di ripristinare attraverso le narici una piccola via all'aria.

Il giorno 2 decembre viene colpita da reumatismo articolare acuto, (tumefazione, dolore e rossore delle articolazioni del ginocchio destro e tibiotarsee di ambedue i lati), con febbre alta, insieme a cardialgia e vomiti intercorrenti; fu allora necessario sospendere ogni trattamento chirurgico locale. Questi fatti continuarono per quindici giorni, dopo dei quali l'inferma avvertì un senso di debolezza nel braccio destro, ed un dolore che si estendeva a tutto l' arto inferiore dello stesso lato. Tre giorni appresso ebbe perdita della coscienza, che le durò tre ore circa, dopo di che si avvide di avere paralitica tutta la metà sinistra del corpo. Erasi evidentemente prodotto embolismo corticale, in seguito a endocardite acuta.

Le condizioni generali dell'ammalata, già notevolmente deperite, divennero inquietanti, la debolezza estrema.

Il giorno 3 marzo 1891 ella venne accolta in una sala medica dell' Ospedale Clinico, dove noi avemmo cura di seguirla da vicino. — Già allora i fatti di emiplegia erano sensibilmente migliorati: i movimenti dell'arto superiore sinistro in gran parte reintegrati, un po' meno quelli dell'arto inferiore corrispondente.

Frattanto la lesione del naso, non più trattata, aveva ripreso maggiore incremento: nella narice sinistra il tessuto di neoformazione raggiungeva nuovamente quasi il margine libero della pinna ed anche nella narice destra, sebbene in limiti più ristretti, il processo aveva guadagnato terreno. — L'inferma era sempre tormentata dalla sua cefalea frontale, gravativa.

È importante notare che le lesioni dell'istmo delle fauci non si vedevano sensibilmente progredite.

Il giorno 10 marzo, profittando delle graduali condizioni di miglioramento dell'inferma, si praticò la enucleazione di una piccola parte delle masse neoformate, proponendoci di ripigliare, appena fosse stato possibile, le causticazioni alla galvano-caustica.

Se non che il 20 dello stesso mese, la povera donna, dopo qualche giorno di nuovo aggravarsi dei fatti cardiaci, lamentandosi di forte angoscia precordiale, con un colorito leggermente subitterico, dopo di aver emesso qualche sputo sanguigno, quasi subitamente si moriva.

Per ragioni, che preferiamo tacere, non ci fu possibile di ottenere i pezzi anatomici delle prime vie respiratorie.

Osservazione II. — *Graziano Salvatore* del fu Giovanni, di anni 32 da Campomaggiore (Basilicata), calzolaio, ammogliato, ha un bambino che conta due anni di vita, perfettamente sano.

I suoi genitori sono morti entrambi, la madre di recente per bronchite cronica, il padre invece moltissimi anni addietro, il nostro infermo essendo ancora bambino, e non sappiamo per quale malattia. Ha un fratello consanguineo, che gode perfetta salute.

Nessuno della famiglia, per quanto egli sappia, soffrì mai di speciali affezioni della gola o del naso.

Tranne il morbillo, sofferto nella prima infanzia, egli non ricorda di essere stato affetto da malattie degne di nota fino all'età di dodici anni, quando fu obbligato a letto per circa due mesi da una febbre continua remittente, molto alta, accompagnata a sofferenze intestinali e disturbi nella sfera psichica (probabile infezione tifica). — Liberatosi dalla febbre e miglioratosi già sufficientemente nello stato generale, tanto da poter ritornare gradatamente alle sue piccole occupazioni, andò consecutivamente soggetto, tratto tratto, nello spazio di circa tre mesi, ad intervalli più o meno brevi, a singolari allucinazioni, durante le quali era assalito improvvisamente da un senso come di fiamma al capo e poi dalla visione delle immagini più strane, che gli mettevano un grande spavento e lo spingevano a correre all'impazzata in cerca di qualcuno della famiglia. — Queste allucinazioni, per quanto l'infermo rammenta, solevano durare da mezz'ora ad un'ora e svanire in seguito all'applicazione di ghiaccio alla testa.

Fattosi adulto, divenne amico del vino e spesso, a preferenza nei giorni festivi, ne abusava fino ad ubbriacarsi.

Non si è mai contagiato di affezioni veneree, nè di sifilide.

Tre anni or sono prese moglie e ne ebbe, un anno dal matrimonio, un figliuoletto, nato floridissimo e che tuttora conservasi tale.

Sono circa nove anni da che l'infermo cominciò a notare una speciale sensazione come di formicolio nelle cavità nasali, sovratutto a sinistra ed alquanto tempo dopo a sentire il naso come intasato, sempre prevalentemente sul lato sinistro. Per queste molestie egli era indotto a soffiarsi spesso, senza però trarne alcun sollievo, perchè la secrezione nasale in quel tempo, come egli assicura, non era punto cresciuta e negli sforzi che l'infermo faceva non veniva fuori che una quantità molto scarsa di liquido quasi aqueo. Solo più tardi la secrezione divenne alquanto più abbondante e volta a volta anche più densa e leggermente striata di sangue. — Talora si aveva nelle narici formazione di croste e nel distacco di queste l'uscita di poche gocciole di sangue: non mai vera epistassi.

Si manifestò successivamente, nelle ore della notte a preferenza, un mal di capo, circoscritto più specialmente nelle regioni frontale e temporali, poco intenso nei primi giorni, ma assai violento più tardi, tanto che non di rado l'infermo, mentre dormiva, era risvegliato di soprassalto, credendo che alcuno lo percuotesse forte sulla testa con pugni o con bastoni.

La respirazione nasale rendevasi frattanto sempre più difficile e frequenti volte si aggiungeva un molesto sibilo negli orecchi.

Tutte queste sofferenze, andate gradatamente sviluppandosi nel corso di quattro anni circa, gli rendevano la vita tormentosa ed egli avrebbe creduto da un momento all'altro divenisse matto.

Il naso poco a poco andava cangiando di forma: si faceva più grosso e più slargato, massime in corrispondenza della sua porzione cartilaginea e già, guardandosi nello specchio, cercando di dilatare l'apertura delle narici, l'infermo poteva scorgere nello interno di esse, molto in alto, delle masse carnose, rosee, che facevano capolino, più sul lato sinistro che sul destro.

Un bel giorno, era nel decembre dell'anno 1885, impensierito dall'aggiungersi di alcune molestie alla gola (senso di secchezza, leggiero dolore negli atti di deglutizione, senso di bruciore nell'atto del bere qualche liquido alcoolico, ecc.), egli si presentò alla consultazione di un medico. Questi, senza dirgli di che mai si trattasse, dopo d'avergli ripetutamente domandato se egli erasi precedentemente contagiato di sifilide, malgrado ne avesse avuto risposta negativa, consigliò al paziente l'uso dell'ioduro di potassio ad alte dosi. — Nella fiducia in questo farmaco, che il medico dissegli lo avrebbe indubbiamente guarito, il nostro uomo sopportava pazientemente le sue sofferenze ed aspettava. — Passarono così dei mesi. — Solo nella pertinacia e nella intensità del mal di capo egli afferma di aver notato un certo miglioramento fin dai primi giorni nei quali egli prese quel rimedio, che del resto usò per lungo tempo con periodi d'intermittenza, fino a quando non s'avvide che il suo stomaco ne soffriva e lo abbandonò.

Le alterazioni del naso intanto lentamente progredivano e oltre ad una difformità dell' organo sempre più evidente, entrambe le cavità di esso si erano siffattamente riempiute di masse carnose, dure, da sorpassare queste in ambo i lati le aperture delle narici. La respirazione nasale da tempo abolita, egli era costretto a respirare solo per la bocca, la quale si rendeva così naturalmente asciutta, accrescendogli non poco le molestie alle fauci. — Ogni sensazione olfattiva completamente cessata.

In queste condizioni, stanco di più soffrire, egli andò per un chirurgo, poco lungi dal suo paese, ad Albano di Lucania, pronto a tutto sottomettersi pur di guarire; e questi, in parecchie sedute, gli asportò buona parte di quelle masse che imbottivano le cavità del naso e gli praticò anche ripetutamente il cateterismo delle fosse nasali, cosicchè egli ne ritornò infatti molto migliorato — la respirazione nasale si era sufficientemente ristabilita ed anche il senso dell' olfatto in parte ripristinato.

Se non che, passati alcuni mesi, egli s' avvide che il processo ripigliava ed allora venne in Napoli per farsi accogliere e curare in un ospedale. — Fu ammesso una prima volta nell' Ospedale degl' Incurabili nel maggio del 1887 e venne sottoposto ad una cura mista iodico-mercuriale ed a polverizzazioni alla gola con liquore di Van Swieten, senza trarne vantaggio di sorta. — Convinto della inefficacia del trattamento egli si dimise, costretto però a far ritorno nello stesso ospedale due anni dopo, essendo stato colpito, più volte, mentre lavorava, a brevi intervalli, da accessi di soffocazione. — È bene dire che l' infermo già alcuni mesi innanzi aveva notato la voce gradatamente farsi fioca e che inoltre per guadagnarsi la vita egli era stato costretto ad occuparsi in un mestiere più faticoso del suo abituale e che lo esponeva a tutte le vicissitudini atmosferiche, il mestiere del manovale. Anche questa volta le lesioni dell' istmo delle fauci, essendo giudicate in rapporto a sifilide tardiva, si fece ricorso al trattamento misto iodico-mercuriale e contro quegli accessi di soffocazione, i quali già col semplice riposo si succedevano meno gravi e ad intervalli più lunghi, si usarono i rivulsivi sulla regione del laringe, il sanguisugio e qualche mosca di Milano nelle regioni retro-auricolari. Questi mezzi valsero a liberarlo dagl' inquietanti sintomi laringei, residuandone solo quel cangiamento nel timbro della voce, di cui abbiamo già detto.

In queste condizioni l' infermo, lasciato l' ospedale, sempre premuroso di nuovi consigli per la sua malattia, che egli vedeva incessantemente progredire, si recò a Roma e fu accolto nell' ospedale di S. Giacomo, dove rimase dal 13 decembre 1889 al 23 aprile 1890. Anche quivi, secondo la relazione dell' ammalato, fu sottoposto a trattamento mercuriale (pillole di protoioduro) alternato a trattamento iodico e contemporaneamente al cateterismo delle cavità nasali, il quale poteva farsi molto incompletamente, l' istrumento arrestandosi in alto in corrispondenza dello scheletro osseo del naso. — Nel tempo di sua permanenza a Roma, pur conservandosi la voce sempre fioca, non si ebbero mai accessi di soffocazione.

Ritornato nuovamente in Napoli, egli si presentò alle consultazioni nel Deambulatorio per le malattie della gola e del naso dell' ospedale Clinico, diretto dal prof. Massei, il giorno 27 maggio del 1890.

Stato attuale (27 maggio 1890). — È un uomo di buona costituzione, normale lo sviluppo scheletrico e muscolare, il pannicolo adiposo scarso. Bruno il colorito della cute, roseo quello delle mucose apparenti.

Ad un esame accurato della superficie cutanea, questa presentasi perfettamente sana in tutte le regioni del corpo: nessuna traccia di pigmentazione anormale o di cicatrici o di altro che possa far pensare a lesioni pregresse di natura sifilitica. Fisiologico il sistema glandolare linfatico, in qualunque sede esso si studii.

Le lesioni sono circoscritte nelle prime vie aeree: cavità nasali, istmo delle fauci e laringe.

Il naso mostrasi deformato nei suoi due terzi inferiori per un sensibile slargamento laterale, massime là dove finisce lo scheletro osseo e per una depressione nel suo diametro antero-posteriore, la quale appare più evidente, appunto pel maggiore sviluppo del diametro opposto. Per l'assoluta mancanza di qualunque avvallamento che preceda il lobulo non è a parlare di naso camuso, nè veramente v'è nulla che ricordi il così detto naso bovino, perchè in seguito all'asportazione delle masse neoformate endonasali e le ripetute manovre di cateterismo, cui l'infermo in più tempi fu sottoposto, le pinne non si veggono eccentricamente distese, ma invece quasi nella loro postura normale. (Vedi Tav. I, Fig. 2ª). Le narici in basso sono affatto pervie ed appena scorgesi a qualche millimetro dall'apertura di esse come una specie di cercine che si addossa circolarmente alle pinne e che si va sperdendo nel tessuto di queste.

La misura del naso dà i seguenti risultati: alla base, trasversalmente, centimetri 3,9; dall'articolazione frontale delle ossa nasali alla base del sottosetto centimetri 7,4 e centimetri 6,8 tutta la periferia delle narici e del lobulo, misurata con un nastro che passi dall'uno all'altro dei solchi naso-genieni. Il diametro massimo dell'orifizio delle narici è, in ambedue i lati, di centimetri 1,7.

Sulla cute del naso non havvi nulla a notare, se si eccettui una leggiera pigmentazione bruniccia, assai analoga a quella osservata nel caso precedente, sovratutto in corrispondenza del lobulo e delle pinne, dove non manca pure discreta dilatazione dei follicoli pilo-sebacei, con qualche piccolo turacciolo nerastro che ne occlude le aperture.

La palpazione del naso riesce dolorosa solo se si esagera alquanto la pressione e solo in corrispondenza della parte media dell'organo, là dove notasi del resto anche la maggiore massa di neoformazione. In quella sede infatti, immediatamente in sotto del margine libero delle ossa nasali, la consistenza si direbbe veramente lignea, mentre essa diminuisce a misura che si discende in basso, fino a raggiungere la normale o quasi nell'atto di pigiare la parte inferiore delle narici, tra pollice e indice, contro il setto. — Nessun dolore spontaneo.

Se procedesi all'esame delle cavità nasali con l'aiuto di uno speculum si riconosce assai agevolmente che esse sono in alto completamente occupate da un tessuto neoformato di un colorito roseo-grigiastro, molto resistente al tatto, il quale inferiormente si dispone come a forma di un imbuto rovesciato

e molto allungato, le cui pareti si continuano in basso con quella specie di cercine poc' anzi notato, il quale a sua volta va fondendosi col tessuto delle pinne.

Lo specillo, spinto nelle cavità nasali, vi s' inoltra in ambedue i lati per tre centimetri circa, e poi si arresta contro un tessuto molto duro, come fibroso.

Nessun odore sgradevole, che promani dal naso, si avverte avvicinandosi all' infermo.

L' olfatto anche qui, come nel caso precedente, è affatto abolito.

All' esame della bocca non si osserva nessun fatto che meriti speciale menzione, a parte le gravi alterazioni che hanno sede all' istmo delle fauci, il quale può dirsi veramente scomparso. Deprimendo la base della lingua infatti, nello stesso tempo che s' invita l' infermo ad aprire largamente la bocca, vedesi che l' ugola manca ed il velopendolo palatino, adeso alla parete posteriore del faringe, ha assunto la forma come di un arco a sesto acutissimo sostenuto da due grossi cordoni fibrosi, che si portano diritti in basso per fondersi con le pareti faringee, allontanandosi fra loro per uno spazio poco maggiore di un centimetro (Vedi: Tav. II, Fig. 2ª). Attraverso di questo piccolo spazio a forma allungata, può scorgersi, come s' intende di leggieri, un piccolo tratto della parete posteriore del faringe — Da ambedue questi cordoni fibrosi, sul lato esterno di essi, si partono, come in forma di ventaglio, delle briglie cicatriziali, le quali vanno sperdendosi lateralmente nel tessuto, a misura che si allontanano dal tronco che dà loro origine.

Sul palato molle, nella linea mediana, immediatamente in sopra dell' angolo, cui si conforma il margine libero di esso, notasi anche una piccola chiazza cicatriziale, liscia, piuttosto rotondeggiante, a margini stellati, alquanto minore di un centesimo.

È naturale che, per la peculiare forma che le parti hanno assunto, non v' è più traccia di pilastri, nè di tonsille.

Il colore dei tessuti, siffattamente alterati, è vario nelle varie sedi ed a bene osservare è necessario allontanare quello strato di muco che d' ordinario, più o meno abbondante, ne ricovre la superficie. Mentre conserva ancora il suo colorito roseo normale la mucosa che tappezza la parte anteriore del palato molle, si mostrano invece di colore biancastro le parti sostituite da tessuto manifestamente cicatriziale e sovratutto i due cordoni che limitano lo spazio di comunicazione fra bocca e faringe, sui quali il bianco assume una tinta madreperlacea. La parete posteriore del faringe, per quel tratto che se ne scopre, è invece rossa, inuguale, anfrattuosa.

Notevole è la resistenza e la durezza che il dito sente quando lo si spinga contro quei tessuti cicatriziali ed ogni sforzo per raggiungere attraverso di quella specie di forame oblungo più volte notato lo spazio faringeo superiore riesce assolutamente vano per l' adesione che con la parete posteriore del faringe il palato molle ha contratto.

Si comprende agevolmente come non sia più a parlare di rinoscopia posteriore e come anche la funzione della deglutizione debba venire sensibilmente ostacolata, sovratutto quando trattasi di deglutire sostanze solide, non

bene masticate, epperò non trasformate completamente in bolo omogeneo, molle e compressibile.

Integrità completa della base della lingua.

All' esame laringoscopico, con ogni cura dal Prof. Massei e da noi ripetutamente eseguito, risulta l' epiglottide sanissima e sano del pari tutto il cavo laringeo, le corde vocali comprese, se non che queste, malgrado nulla presentino di abnorme nella loro faccia superiore, compiono con difficoltà il loro movimento di abduzione per la presenza di un tessuto neoformato nella regione ipoglottica. Questo tessuto, che restringe di molto la rima della glottide, piccolissima e di forma ovalare, negli atti della inspirazione, sembra saldato alle corde, ma se ne distingue sempre, malgrado di colorito bianchiccio. Posteriormente esso si continua con l' *aritenoidea* (V. Tav. I[a], Fig. III).

La voce è molto alterata nel suo timbro: bassa e fioca.

Diario. — Il 27 maggio si pratica un parziale raschiamento delle fosse nasali, ottenendo solo minimi frammenti di tessuto affetto, giacchè il cucchiaio di Volkmann scivola quasi come su di un' impalcatura fibrosa.

Si ripete il raschiamento nei giorni 29 e 31 maggio con pari risultato.

Dopo ciò l' infermo non più ritorna per moltissimo tempo ed in seguito si lascia vedere a lunghi intervalli, senza che si trovino modificazioni degne di nota nelle varie lesioni, del naso, gola e laringe, in tutte queste sedi il processo sembrando restare affatto stazionario.

Durante i primi mesi dell' anno 1891 (fino al marzo) noi lo rivedemmo ancora sei volte e la penultima fra esse (il 16 febbraio), avendo notato nella narice sinistra la produzione di qualche nuovo nodulo di tessuto neoformato, ne praticammo la enucleazione. Anche in quel tempo la osservazione delle lesioni della dietrobocca e del laringe non sembravano visibilmente modificate.

Fu nel luglio dello stesso anno che l' infermo, un giorno, trovandosi chiuso il deambulatorio di laringologia dell' ospedale clinico per le vacanze, si recò in casa del Prof. Massei, assalito da notevole difficoltà respiratoria e da veri accessi di soffocazione. Il Prof. Massei avrebbe voluto mettere in pratica la intubazione e non potendolo senza che l' individuo stesse in riposo, dopo d' avergli consigliato pel momento l' uso di qualche rivulsivo, che migliorasse temporaneamente le sue condizioni, prese accordo con l' infermo pel giorno seguente onde farlo accogliere in ospedale. Ma questi, leggermente migliorato si, non si fece più rivedere. Di carattere assai strano, credendo fermamente che i suoi accessi di soffocazione erano in dipendenza meno delle lesioni laringee che del tappamento delle narici, avendo compreso che il Prof. Massei avrebbe voluto operarlo d' intubazione o di tracheotomia, egli si sottrasse per molti mesi ancora all' osservazione sua e nostra. In seguito, da lui medesimo apprendemmo che gli accessi di soffocazione, sebbene non molto frequenti, si ripetevano tratto tratto ed egli vi rimediava col riposo e con l' applicazione di rivulsivi nella regione del collo.

Frattanto, col passar del tempo, egli s' avvedeva di peggiorare. Alla difficoltà della respirazione, che si faceva sempre maggiore, cominciò ad aggiunsersi un senso come di forte oppressione nella regione sternale e poi tosse e discreta

espettorazione di muco denso. Durante gli accessi di tosse egli soffriva moltissimo, anche per la grande difficoltà della espettorazione. Gli sopraggiunse ancora febbre, anoressia ed un graduale scadimento nelle forze. In queste gravi condizioni si presentò nuovamente al Prof. Massei gli 11 gennaio 1892, insistendo perchè gli si aprisse una via all'aria attraverso le cavità nasali, credendo fermamente che questo bastasse a mitigare le sue sofferenze. Fu rifatto un ampio raschiamento nelle fosse nasali, sovratutto per accontentare l'infermo e, ripetuto l'esame laringoscopico, si notò ancora maggiore ristrettezza della rima respiratoria, dovuta ad accrescimento di quella neoformazione ipoglottica, già precedentemente osservata. L'epiglottide e tutta la porzione superiore del laringe nelle migliori condizioni. Urgeva naturalmente d'intervenire in modo attivo, ma questa volta come per lo addietro, non fu possibile indurre l'infermo di entrare in ospedale per essere operato.

Il giorno 29 dello stesso mese egli ritornò in condizioni veramente inquietanti, come di chi è a momenti per soffocare. Il volto coverto di sudore freddo, le labbra e le guance cianotiche, la respirazione difficilissima, senza poter articolare parola. Tosse stizzosa, impossibile la espettorazione. Polso molto frequente, temperatura 38,4. Venne così immediatamente ricevuto nella nostra Clinica Dermosifilopatica.

29 gennaio. Riposo a letto, dove l'infermo non può rimanere che in posizione seduta. Alimentazione liquida (brodo, latte). Morfina in acqua di lauro ceraso.

30 gennaio. Forte dispnea; tosse ancora molto stizzosa; espettorazione alquanto più facile e più abbondante, muco-purulenta, molto densa. Polso 135. Temperatura 37,8 il mattino, 38,2 la sera. All'ascoltazione toracica abbondanza di rantoli e di ronchi, senza che sia possibile un minuto esame per il forte rumore gutturale dovuto alla difficile respirazione. Stesso trattamento.

31 gennaio. La dispnea meno intensa e l'espettorazione sempre alquanto più facile. Espettorato muco-purulento, molto denso. Se ne pratica l'esame, anche dal punto di vista della presenza o meno del bacillo tubercolare. Temperatura 37.4 il mattino, 37.6 la sera.

1 febbraio. Continuano gli stessi fatti.

2 febbraio. L'infermo è prostrato. La tosse è diminuita e con essa la espettorazione. Forte dolore nelle regioni sternale e sotto-clavicolari. Temperatura 37,5 il mattino, 38 la sera. Iniezioni di caffeina ed acque aromatiche per epicrasi. Brodi concentrati.

3 febbraio, Dispnea e tosse più molesta. Espettorazione nuovamente abbondante. Temperatura 37,7 il mattino, 38,1 la sera.

4 febbraio. Maggiore prostrazione. Iniezioni di caffeina. Alle ore 4 pom. il Prof. Massei opera di tracheotomia, credendo inutile ogni tentativo di intubazione, dalla quale non era da attendersi vantaggio in una lesione permanente della laringe, la quale sarebbe col tempo progredita, per l'accrescersi del tessuto di neoformazione, piuttosto che scemata. Dopo la introduzione della cannula la quantità di muco-pus emessa dall'infermo è veramente straordinaria, si direbbe d'essersi aperta una fontana. Immediato il senso di benessere avvertito dal paziente.

Dal giorno 5 febbraio al 9 marzo, quando l'infermo lascia la Clinica, egli è andato sempre progressivamente migliorando. Ogni movimento febbrile finito fin dal giorno seguente all'operazione. L'espettorazione, per alcuni giorni molto abbondante ancora ed assai facile, andò gradatamente scemando, fino a divenire quasi nulla.

L'esame fisico del torace mostra i segni di una semplice affezione catarrale dei bronchi.

La nutrizione generale ha rapidamente guadagnato. Al laringoscopio si riscontrano inalterate le lesioni più volte descritte del laringe.

Abbiamo ancora riveduto molte volte l'infermo dopo la sua uscita di Clinica e le sue condizioni generali di salute si conservano buone.

Il giorno 3 e 14 giugno abbiamo praticato nuovo raschiamento, con cucchiaio di VOLKMANN, in ambedue le fosse nasali.

OSSERVAZIONE III^a^. — *Braccio Anna* del fu Vincenzo, da Napoli, di 19 anni, nubile, cucitrice di biancheria, ha sofferto solo il morbillo all'età di 5 anni.

Due anni or sono ha mestruato la prima volta e da quel tempo sinoggi, tranne un'abituale scarsezza nelle sue perdite mensili, non vi è altro a notare.

Nel decembre del 1889, stando del resto nelle migliori condizioni di salute, essa cominciò ad avvertire delle molestie alla gola, sovratutto negli atti della deglutizione, non altrimenti di quanto accade per un comune raffreddore, sì che fece ricorso ai semplici collutorii con decozione d'orzo e latte; ma non ne ebbe vantaggio di sorta. Che anzi, essendo spesso molestata da vivo dolore, come puntorio, nell'atto di deglutire qualche bolo più duro o più voluminoso dell'ordinario, andò per un medico, il quale le assicurò trattarsi di cosa dappoco e le consigliò, insieme ai comuni collutorii, qualche pennellazione nella dietrobocca con clorato di potassio in sciroppo di gelse more. Questo rimedio, piuttosto che giovarle, le nocque, cagionandole così vivo bruciore, sovratutto nel momento di sua applicazione, da strapparle le lagrime, epperò ella non tardò ad abbandonarlo.

Poche settimane dopo fu presa improvvisamente da forte dolore sullo scheletro osseo del naso, in ambedue i lati, ma peculiarmente a sinistra, e quasi nello stesso tempo vide poco a poco aumentare la secrezione nasale, divenire anche più densa e giallastra; aggiungendosi a questi fatti un senso di difficoltata respirazione nasale, l'inferma credette indubbiamente che si trattasse di una comune corizza. Talvolta nell'atto del soffiarsi forte la secrezione appariva leggermente striata di sangue.

Dopo circa tre mesi di persistenza del dolore sulle ossa del naso, l'inferma non ne fu più oltre tormentata, ma le si manifestò invece un mal di capo gravativo, assai molesto, circoscritto più specialmente alla regione frontale e talora con irradiazioni dolorose all'occipite ed alla nuca, non continuo, ma ripetentesi ad intervalli assai brevi, indifferentemente sia nelle ore del giorno che della notte.

Negli atti della deglutizione, volta a volta, fin dal mese di aprile del 1890, ha cominciato ad avvertire una speciale sensazione dolorosa nell'orecchio sinistro.

Stato attuale (16 giugno 1890) (*). — L'inferma è una graziosa giovanetta, a cute molto bianca, capelli castagno-chiari, eminentemente linfatica, ma del resto bene sviluppata e con pannicolo adiposo sufficiente.

All'ispezione della cavità orale, deprimendo opportunamente la lingua, notasi niente altro che una infiltrazione dell'ugola, la quale si diffonde alquanto sul pilastro posteriore sinistro del velo pendolo. (V. Tav. II^a, Fig.^a III^a) L'ugola presentasi più voluminosa dell'ordinario, di un colorito oscillante fra il roseo ed il giallo sporco, a superficie anfrattuosa, bernoccoluta, per un gran numero di piccoli rilievi, quasi acini di canape, che vi s'impiantano, da offrire nell'insieme l'aspetto come di un frutto di mora. Essa inoltre, piuttosto che trovarsi nella postura normale, rivolge l'apice posteriormente, in guisa da parere coricata. Dalla base dell'ugola uguale infiltrazione e coi medesimi caratteri si diffonde sulla parte più alta del pilastro posteriore sinistro, il quale per una piccola zona, non maggiore di un centimetro, è più spesso, a superficie inuguale ed a colorito pallido, tendente al giallo sporco. Sia l'ugola che il pilastro affetto, assai frequentemente, appaiono ricoverti da uno strato di muco, più o meno abbondante, denso ed attaccaticcio.

Assenza completa di ulcerazioni o di cicatrici residuali per distruzioni pregresse.

Nella mucosa delle guance, della lingua, delle gengive nulla che meriti menzione: nessuna alterazione dei denti.

L'esame rinoscopico fa rilevare in ambedue le cavità nasali le note di un comune catarro nasale crostoso. Rossore e discreta tumefazione della mucosa, con superficiali abrasioni, sovratutto in corrispondenza del setto e più nel lato sinistro che nel destro; discreta quantità di muco, denso, bianco-giallastro, che è necessario togliere con piccoli tamponi di cotone per poter osservare lo stato delle parti sottostanti e piccole croste piuttosto aderenti, il distacco delle quali procura qualche molestia all'inferma e talora anche il gemizio di qualche minima gocciola di sangue. Nessun accenno anche lontanissimo di neoformazione incipiente, per quanto accuratamente si ricerchi. Le cavità nasali si presentano assolutamente pervie, sia all'esame con lo speculum che al passaggio di qualche sonda elastica; anche le coane affatto libere, sia alla esplorazione digitale che alla rinoscopia posteriore, malgrado questa non riesca molto agevole, la giovanetta prestandosi poco bene a questa specie d'indagine, precisamente come l'altra inferma, che ha formato oggetto della 1^a osservazione.

L'olfatto inalterato o quasi.

(*) Avemmo in quell'epoca l'opportunità di esaminare per la prima volta l'inferma e di raccoglierne minutamente l'anamnesi e lo stato attuale, essendoci ella stata inviata dal collega Dott. Pedicini perchè gli dessimo il nostro giudizio sulla natura della malattia. Esclusa la sifilide, per le ragioni di cui avremo occasione a dire più tardi, giudicammo potersi trattare o di un lupus primitivo delle mucose o piuttosto di rinoscleroma e sin da quel giorno consigliammo l'amico Pedicini di procedere alle colture di un frammento del tessuto infiltrato, le quali avrebbero potuto essere molto illustrative. — Le colture infatti, che in seguito sono state anche da noi più volte ripetute, confermarono pienamente la diagnosi di rinoscleroma. — V. *Giornale dell'associazione napoletana dei naturalisti e medici*, seduta del 24 Luglio 1890 e relativa discussione.

La forma del naso, ben profilato, è assolutamente conservata e la cute di esso nelle migliori condizioni fisiologiche.

L' ispezione di tutta quanta la superficie cutanea non lascia scorgere alterazione alcuna, nè traccia di lesioni pregresse.

Qualche piccolo ganglio linfatico nelle regioni latero-cervicali, senza verun carattere speciale.

Diario. — Per circa un anno l' inferma si sottrasse alla nostra osservazione. Si ripresentò a noi il 28 agosto dell'anno seguente (1891) e da quel tempo sinoggi abbiamo potuto seguire da vicino le modificazioni che si andavano succedendo nelle sedi affette.

Nell'agosto del 1891, quando ci fu dato rivederla per la seconda volta, ella ci narrò che la secrezione nasale, dopo di essere perdurata costantemente molto abbondante per dieci mesi circa, era diminuita considerevolmente, senza che potesse però dirsi mai ritornata nelle condizioni fisiologiche, spesso, con intervalli di pausa, più o meno lunghi, durante i quali ella credevasi guarita dal suo catarro, recidivando un senso di ostacolata respirazione nasale e poi nuovamente abbondante produzione di muco denso, giallastro, da imbrattarne parecchie pezzuole nel giorno. Il mal di capo erasi conservato sempre assai persistente, d'ordinario circoscritto, come sin dall'inizio, nella regione frontale, ma era andato crescendo d'intensità fino talvolta a renderla completamente inabile al lavoro e ad ottenebrarle la vista: in alcuni giorni ella aveva la sensazione come di qualche cosa che le battesse cadenzatamente nel capo. Le molestie della gola invece da qualche mese erano diminuite; quasi affatto cessato il senso di bruciore negli atti della deglutizione, tranne quando facesse uso di salse piccanti o di aceto. La bocca spesso asciutta ed amara.

Come trattamento curativo ella era stata sottoposta per alcun tempo a polverizzazioni di una soluzione di sublimato al millesimo, ripetute quotidianamente nella dietrobocca. A scopo di esame era stata escisa una parte dell' ugola infiltrata.

All'esame obbiettivo si notarono modificazioni importanti nell'istmo delle fauci (V. Tav. II, Fig. IV). L' ugola scomparsa. La curva dei pilastri posteriori del velopendolo deformata ed in massimo grado quella del pilastro posteriore sinistro, il quale, sostituito da un tessuto di cicatrice, è stirato e scende quasi perpendicolarmente in basso, in guisa da restringere di molto l' istmo delle fauci rendendo eminentemente assimmetrico il velopendolo palatino. Il margine libero di questo pilastro è anche ispessito, inuguale e ondulato.

L' aspetto ed il colorito delle parti (bianco-languido o grigio-perla in alcuni punti) sono perfettamente quelli di un tessuto di cicatrice, anche per alcune striature o cordoncini fibrosi che vi si veggono scorrere.

Inoltre una chiazza cicatriziale sufficientemente ampia, che si continua in basso direttamente col tessuto cicatrizieo testè descritto, occupa anche la parte media del palato molle e velopendolo, e, ciò che è molto importante, sul ato sinistro di questa chiazza cicatriziale, quasi sul margine di essa, notasi sul velopendolo la presenza di un mammelloncino rotondeggiante, della gran-

dezza di un mezzo pisello, a superficie convessa e colorito roseo-pallido, tendente al giallastro: la sua consistenza supera di poco quella di un comune bottone carnoso.

La parete posteriore del faringe appare con superficie inuguale, granulosa, precisamente come se si trattasse di una faringite granulosa, se non che il colorito del tessuto è piuttosto pallido o bianco sporco ed uno straterello di muco, in alcuni punti sufficientemente denso, la ricopre.

Assoluta mancanza di qualunque accenno a processo ulcerativo.

Nel naso le alterazioni sono rimaste invariate: la mucosa scleneideriana un po' più secernente dell' ordinario, qualche superficiale abrasione, ecco tutto quello che vi si nota.

A titolo di prova ci piacque sottoporre l' inferma ad un trattamento misto iodico-mercuriale molto attivo, fatto con iniezioni parenchimali di sublimato corrosivo nella spessezza delle natiche, quotidianamente ripetute (un centigrammo per cadauna iniezione) e ioduro di potassio amministrato in dosi rapidamente crescenti, fino a sei grammi per giorno. Contemporaneamente si praticavano abbondanti polverizzazioni di liquore di Van Swieten alla gola. Dal giorno 6 settembre, quando la giovanetta iniziò questo trattamento, per oltre cinque mesi, ella venne costantemente tutte le mattine a farsi osservare. Le furono praticate ventotto iniezioni, dopo le quali ci contentammo del solo ioduro di potassio, non trascurando mai le polverizzazioni e ciò non interrottamente fino al giorno 21 decembre.

È importante notare che durante questo energico trattamento specifico non ci fu dato constatare il più lieve miglioramento. La cefalea perdurava sempre e con uguale intensità, costituendo per l' inferma la maggiore delle sue sofferenze. Inoltre, precisamente durante il tempo delle iniezioni di sublimato, si ebbe a notare non solo un lieve aumento di quel piccolo rilievo già precedentemente descritto a sinistra della linea mediana sul velopendolo palatino, ma la produzione di altri quattro piccoli rilievi somiglianti, tre sul lato sinistro ed uno sul destro.

Nei primi giorni dell' ottobre, ella ebbe anche a soffrire per qualche settimana un dolore nella regione angolo-scapolare di sinistra, come puntorio, e spesso una molesta sensazione, come di fuoco, in tutto l' ambito posteriore e laterale sinistro del torace, ma senza tosse, nè altro disturbo funzionale. L'esame obbiettivo non lasciò percepire modificazioni sensibili, nè all' ascoltazione nè alla percussione. Le fu utile l' applicazione di rivulsivi nel sito del dolore (carte senapate).

Dal 29 decembre 1891 a tutto marzo 1892, in vista della costituzione eminentemente linfatica dell' ammalata, giudicammo utile prescriverle una cura tonico-ricostituente con decozione di china e pillole al protoioduro di ferro, che ella seguì molto attentamente; alla gola ella continuò le polverizzazioni con soluzione di sublimato, sebbene con minore regolarità. Da questo trattamento qualche vantaggio si ottenne — crebbe in lei l' appetito, la nutrizione generale si migliorò sensibilmente ed il mal di capo, altra volta così ostinato, divenne intermittente, spesso lasciandola affatto libera per settimane intiere;

ma nessuna modificazione potè constatarsi nelle lesioni della dietrobocca. Quei piccoli rilievi rotondeggianti, impiantati per larga base sul velopendolo rimasero pressochè immutati, tranne due di essi che apparivano leggermente cresciuti di volume: nessuno ebbe ad ulcerarsi od a subire una fase involutiva qualsiasi. Nel naso ogni molestia subbiettiva cessata, non ipersecrezione, nè senso alcuno d'impaccio al passaggio dell' aria, minimo che fosse: obbiettivamente, ad un esame molto minuzioso, si sarebbe detto che la mucosa presentasse qua e là un colorito piuttosto madreperlaceo, con qualche rara e superficialissima abrasione.

In queste condizioni l'inferma, potendo nuovamente darsi al suo abituale lavoro di cucitrice, senza sofferenze, si sottrasse per circa due mesi alla nostra osservazione, trascurando ogni rimedio. A lunghi intervalli, dal giugno all' agosto ultimo, essa è venuta ancora ben sette volte a farsi osservare, sebbene nulla di nuovo avesse lei notato che potesse impensierirla. E noi veramente, non senza maraviglia, l' abbiamo sempre trovata nelle identiche condizioni, in una fase di stazionarietà la più completa.

Il 13 luglio, dopo molti tentativi precedentemente riusciti infruttuosi, ci fu possibile, con un cucchiaio ben tagliente di enucleare, a scopo di esame, il maggiore fra i piccoli noduli più volte notati sul velopendolo.

Osservazione IV. — Camassa Stefano, di anni 22, contadino, celibe, da Francavilla Fontana, figliuolo di genitori sani e tuttora viventi, ha fratelli e sorelle che godono ottima salute.

Mai nessuno della famiglia, al dire dell' infermo e per quanto egli ricordi, ha sofferto speciali affezioni del naso o della gola e nemmanco forme catarrali croniche delle prime vie respiratorie.

I suoi genitori non hanno sofferto sifilide ed egli medesimo non si è mai contagiato di lesioni venereo-sifilitiche.

Di costituzione sempre robusta, non è andato mai incontro a malattie di una certa importanza, tranne che ebbe la scarlattina all'età di 10 anni, della quale guarì senza gravi complicazioni.

Già durante i mesi invernali dell'anno 1884 egli notò la presenza come di un piccolo noduletto duro impiantato quasi nella spessezza della parte inferiore e mediana del setto del naso, il quale faceva corpo col sottosetto, cosa di cui egli s' avvide per caso e cui non annetteva in principio veruna importanza, andando assolutamente scompagnata da ogni sensazione subbiettiva di dolore o di altra qualsiasi molestia. Nessun fatto aveva preceduto la comparsa di quel noduletto, non un trauma od altro che avesse potuto in qualsiasi modo attirare l'attenzione dall'ammalato. Nè coesistevano disturbi funzionali da parte della mucosa nasale, ipersecrezione, epistassi od un accenno qualsiasi di fenomeni infiammatorii. Le cose rimasero quasi inalterate per lo scorrere di varii mesi, a capo dei quali l' infermo ebbe ad avvedersi di un graduale accrescimento di quel nodulo iniziale, che faceva già discreta prominenza in ambedue le narici, sul lato interno sovratutto ed inferiore di esse (egli non è al caso di dire se più nella destra o nella sinistra), onde si recò

per consiglio successivamente da varii medici, i quali, rimanendo insicuri sulla natura del male, gli prescrissero delle pomate diverse, che riuscirono tutte ugualmente inefficaci.

La tumefazione piuttosto che scemare guadagnava terreno, sebbene molto lentamente, ma non così che l'infermo non fosse in grado di notare, dopo circa tre anni dall'inizio del male, un discreto impaccio nella respirazione per diminuito passaggio dell'aria per il naso. Per questa ragione egli spesso, senza quasi avvedersene, era condotto a soffiarsi forte, come per vincere un ostacolo, e talora la pezzuola ne rimaneva leggermente macchiata di sangue. Un maggiore e più rapido sviluppo quella tumefazione assunse, in seguito ad un colpo riportato sul naso dalla caduta di un ramo d'albero: nel corso di otto o dieci mesi l'infermo vide ostruirsi quasi completamente la narice sinistra e poco più tardi anche buona parte della narice destra veniva ugualmente occupata da una massa dura, compatta, dolente solo ad una pressione esagerata.

S'intende agevolmente come il naso divenisse già allora alquanto difforme e le molestie all'infermo vennero di gran lunga cresciute, sia per la grande difficoltà del passaggio all'aria attraverso gli stretti forami lasciati ancora pervii dal tumore che per la notevole diminuzione nel potere olfattivo determinata già solo per il fatto stesso della quasi completa ostruzione.

Nel settembre del 1889, il nostro amico e collega dott. Serio, che ebbe l'occasione di osservare l'ammalato per la prima volta, potè constatare che la neoformazione occupava quasi completamente tutta la porzione cartilaginea del naso, arrestandosi poco in sotto del margine inferiore delle ossa nasali; le narici letteralmente riempiute ed anche alquanto slargate dalla massa neoformata, la quale, sebbene non protundeva dal margine libero di esse, infiltrava completamente in tutta la sua spessezza il sotto setto ed una piccola parte del labbro superiore, in corrispondenza del filtro: nessun accenno ad ulcerazione. Alla palpazione, la consistenza molto dura avrebbe fatto pensare ad un fibroma.

Convinto, dall'insuccesso di ogni medicazione locale, fra cui le pennellazioni alla tintura di iodo, della necessità di far ricorso ad un trattamento più attivo, l'infermo si trasferì in Napoli e venne accolto nell'Ospedale degl'Incurabili il 12 gennaio 1890, dove noi, trovandoci quel giorno per a caso presenti alla ricezione, avemmo agio di osservarlo.

Stato attuale (12 gennaio 1890). Individuo di buona costituzione, di aspetto sano, con sufficiente pannicolo adiposo, ottimo sviluppo scheletrico e muscolare; cute color roseo-brunastro, mucose visibili ugualmente rosee.

Completamente negativo l'esame della superficie cutanea ed anche del sistema ganglionare linfatico nelle varie regioni.

L'organo che attira tutta quanta la nostra attenzione, è indubbiamente il naso (vedi Tav. I, fig. IV). Lo si vede ingrandito e deformato in tutta la sua porzione mobile per uno slargamento notevole nel suo diametro laterale, sovratutto in corrispondenza delle pinne, le quali sono distese ed anche come assottigliate nella loro parte media dalla pressione eccentrica di una produzione, che occupa tutto l'interno delle narici e protunde anche allo esterno,

per circa mezzo centimetro, in ambedue i lati, abbastanza simmetricamente, sotto forma di una massa, a superficie convessa, alquanto ondulata, di colorito bianco-grigiastro uniforme, solo in qualche punto, molto circoscritto, tendente al rosso-violaceo.

Ricoverato da per ogni dove del suo rivestimento epiteliale, questo tessuto neoformato, solo all'entrata della narice destra, in vicinanza del sotto-setto, presenta una piccola e molto superficiale ulcerazione, a margini irregolari, stagliati, con fondo roseo-grigiastro, essudante una scarsa quantità di umore sieropuriforme. Del resto anche il sotto-setto, invaso dalla infiltrazione in un modo diffuso ed equabile, si mostra più grosso del normale, sovratutto alla base e poi la infiltrazione, scendendo in basso, occupa anche una piccola parte del labbro superiore in corrispondenza della parte più alta del filtro. Ad un esame minuto il lobulo del naso appare anche esso uniformemente ingrandito e tutto ciò concorre ad accrescere la deformità dell'organo.

La cute del naso nulla presenta che meriti speciale descrizione: anche essa, come nel caso riguardante la prima nostra osservazione, conserva il colore e le apparenze normali, salvo un maggior pallore ed una maggior lucentezza della superficie, sovratutto là dove appare più tesa (pinne e regioni laterali del naso) ed anche una discreta dilatazione degli orifizii dei follicoli pilari e sebacei.

Le misure dell' organo sono le seguenti: in lunghezza, dalla glabella alla base del sottosetto, arrestandosi in corrispondenza del margine superiore di quella infiltrazione nodulare occupante il labbro superiore, centimetri 7,8; nella base, dal margine esterno di una pinna all'altra, centimetri 4,4; in circonferenza, seguendo il contorno delle pinne e del lobulo, centimetri 7,2; la larghezza del sottosetto non oltrepassa centimetri 1,8 e centimetri 2,2 l'apertura delle narici, misurata a destra, nel punto di sua maggiore dilatazione.

Alla palpazione, procedendo dalla porzione ossea alla porzione cartilaginea, mentre nulla di patologico è dato riscontrare nella prima, già a mezzo centimetro in sotto dal margine libero delle ossa nasali non è difficile invece percepire, sui lati, attraverso i tessuti dell' organo, il margine ottuso di una massa molto dura ed anelastica, che occupa il rimanente delle cavità nasali, fino alle aperture delle narici, dalle quali estubera. Questa produzione morbosa, per la sua speciale durezza e per il notevole sviluppo che inferiormente ha assunto, in guisa da non solamente occupare lo spazio vuoto che le si offriva ma da comprimere e distendere eccentricamente i tessuti, si direbbe che abbia fatto corpo con questi, epperò le dita, stringendo lateralmente le inne, hanno una sensazione non diversa da quella che si offrirebbe loro toccando un naso di legno, senza percepire la doppia sensazione di un corpo duro rivestito da un involucro cedevole ed elastico. Poco minore è la resistenza che il dito incontra spingendo direttamente sulla massa neoformata che estubera dalle narici, se non che in questo punto, per poco si esageri la pressione, specialmente nella narice sinistra, si procura all' infermo un dolore assai vivo, ben maggiore di quello che può prodursi pigiando anche fortemente, fra pollice ed indice, tutta la porzione cartilaginea del naso.

Alla palpazione inoltre del labbro superiore, sia che la si eseguisca dallo

esterno che in modo combinato dalla superficie cutanea e mucosa insieme, risulta evidente, in corrispondenza della porzione più alta del filtro, in continuazione con la base del sotto-setto, per breve tratto, una maggiore spessezza dei tessuti ed una consistenza come cartilaginea, non bene circoscritta ma piuttosto insensibilmente sperdentesi nelle vicinanze; nessuna speciale sensazione dolorosa nè spontanea, nè provocata. Un fatto a notare è che volendo eseguire dei movimenti di spostamento nel senso laterale della base del sotto-setto non vi si riesce, per forte aderenza, che la neoformazione ha in questo punto acquistata coi tessuti profondi.

Riesce impossibile, in ambedue i lati, la penetrazione anche di uno specillo sottilissimo attraverso le narici; la respirazione per la via del naso è completamente abolita, epperò l'infermo è obbligato a restare a bocca semi-aperta.

La osservazione più minuta dimostra completa integrità della bocca in tutte le sue parti, delle coane, dell'istmo delle fauci, e faringe. Integrità completa anche del laringe.

Gli organi sessuali e gli organi interni non presentano del pari alterazioni di sorta.

Diario. — Sebbene dalla osservazione dell'ammalato a noi fosse sembrato doversi necessariamente pensare a rinoscleroma, in una delle sale chirurgiche dell'Ospedale dove egli fu accolto, si credette piuttosto di riconoscere nel tumore i caratteri di un fibro-sarcoma, epperò fu sottoposto l'infermo ad un'operazione radicale di ablazione di tutta quanta la massa neoformata, col processo di Volkmann.

Durante l'atto operativo, convinto si trattasse di un tumore a triste indole, l'operatore fu minuzioso nel ricercare i limiti della neoplasia per poterla asportare nella sua totalità e si ebbe così l'agio di constatare con ogni sicurezza che, mentre essa in basso si approfondiva sufficientemente, aderendo fino al periostio del mascellare superiore, sovratutto in corrispondenza del setto, perfino da richiedere l'asportazione di alcuni punti ossei sospetti, nella sua porzione superiore invece si arrestava ad alcuni millimetri di distanza dal margine libero delle ossa nasali.

La cicatrizzazione procedette perfettamente; solo dopo venticinque giorni dalla operazione, sul bordo della pinna nasale destra si ebbe la riproduzione di un piccolo nodulo della grandezza non maggiore di un piccolo pisello, che venne a sua volta integralmente asportato.

Nei primi giorni del giugno, perfettamente guarito da ogni lesione, senza il più lieve accenno a riproduzione, conservandosi sempre la più perfetta integrità del velopendolo palatino ed istmo dalle fauci e la più assoluta permeabilità delle fosse nasali alla sonda di Belloc del pari che ad un grosso catetere, l'infermo fu dimesso dall'Ospedale e ritornò in paese.

Da informazioni posteriori, gentilmente forniteci dallo stesso amico e collega dott. Serio, il quale interessandosi moltissimo all'infermo lo ha diligentemente seguito, abbiamo appreso che le ottime condizioni di salute, in che egli era nel partire da Napoli, sono rimaste perfettamente immutate.

II.

Considerazioni. Già dalla semplice relazione delle storie cliniche dei nostri infermi risulta chiaro come noi avessimo avuto la fortuna d'imbatterci quasi contemporaneamente in casi rappresentanti periodi molto diversi dell'affezione che ci occupa e come dal loro studio e dallo esame accurato delle modificazioni che in ciascuno di essi, sotto i nostri occhi medesimi, le lesioni andavano lentamente assumendo, ci si è data occasione di acquistare *de visu* un concetto clinico esatto del processo morboso.

In primo luogo abbiamo avuto agio di convincerci, in presenza dei nostri casi, che se la diagnosi di rinoscleroma spesso riesce immensamente agevole, può talora presentare difficoltà grandissime, tanto da essere appena sospettata e da richiedere necessariamente l'esame istologico e la ricerca batteriologica per porre in grado di pronunziarsi in modo assoluto.

Evidentemente il più tipico ed il più completo fra i nostri casi è quello che si riferisce all'infermo *Graziano* (II Osservazione), nel quale, fin dal nostro primo esame, coesistevano già lesioni affatto caratteristiche nello interno delle cavità nasali, nell'istmo delle fauci e nella laringe stessa, così da rendere assolutamente impossibile ogni errore diagnostico a chiunque non ignori il modo di presentarsi dell'affezione a periodo inoltrato. — La grande cronicità di decorso; l'iniziarsi della

malattia sotto forma di catarro nasale con intasamento del naso, cui seguì più tardi lenta produzione di tessuto neoformato nelle cavità di esso, fino ad occluderle completamente; la notevole durezza di quel tessuto; le gravi e speciali difformità dell'istmo delle fauci; il facile riprodursi delle masse neoformate dopo la loro parziale ablazione, e finalmente lo stato generale del paziente relativamente ben conservato, fino a quando lo estendersi del processo alla mucosa endolaringea, pel semplice fatto meccanico della laringostenosi, accrescendo di gran lunga le difficoltà della respirazione, non fu causa di gravi sofferenze all'infermo, erano tutti sintomi sufficienti, complessivamente considerati, a stabilire clinicamente con ogni sicurezza la diagnosi di rinoscleroma o meglio di rino-faringo-laringoscleroma. — È bensì vero che anche in questo infermo, come in moltissimi altri già registrati nella letteratura, le lesioni più volte e da varii medici furono giudicate in rapporto a sifilide costituzionale, tratti in inganno sovratutto dallo stato di deformazione delle fauci, con retrazioni e saldamenti alla parete posteriore del faringe e più ancora forse dai frequenti accessi di soffocazione, creduti effetto di infiltrazione gommosa endolaringea, epperò fu ripetutamente, in tempi diversi, instituito, senza vantaggio alcuno, un trattamento iodico o misto, mercuriale e iodico insieme; ma nel caso speciale l'errore, piuttosto che indizio di difficoltà diagnostica, è prova sicura di manco d'osservazione. Con la diagnosi di sifilide infatti sarebbero rimaste del tutto inesplicate le lesioni del naso e non giustificato il modo speciale di presentarsi della deformazione dell'apertura delle fauci, la quale risultava notevolmente ristretta piuttosto che slargata, come avrebbe dovuto accadere di regola per sifilide, mostrando così di essere il risultato ultimo di cicatrici atrofiche, dovute cioè a riassorbimento lento e graduale delle infiltrazioni pregresse e non a vero e proprio processo ulcerativo. Nè veramente era possibile scambiare per una produzione gommosa quel tessuto neoformato nella regione ipoglottica, sia per lo speciale colorito bianchiccio di esso che per l'assenza completa di ogni ulcerazione e più ancora per il suo lento e graduale accrescimento, malgrado l'uso ripetuto dei preparati iodici e mercuriali.

Anche per l'inferma *Spica* (I Osservazione) non vi era difficoltà a stabilire direttamente, dallo studio delle parti affette, la diagnosi di rinoscleroma. — A parte il decorso assai lento e fatalmente progressivo della malattia, l'esordire di essa, come nel caso precedente, con fenomeni di corizza cronica; lo slargamento successivo di tutta la porzione cartilaginea del naso, occupata gradatamente fino all'aper-

tura delle narici da masse polipiformi, grigiastre, molto dure, dolenti alla pressione e poi la estensione del processo anche sul velopendolo palatino e tonsilla sinistra, con discreta infiltrazione di questa e cangiato colorito delle parti, senza vere ulcerazioni, costituivano un insieme di fatti capaci di far luce sulla natura della lesione.

Per essere già meno completo il quadro della malattia avrebb forse potuto essere sconosciuta la vera diagnosi nell'infermo *Camassa* (IV Osservazione), nel quale, mentre la lesione aveva acquistato nel naso notevole sviluppo, certo assai più che nei due infermi di cui abbiamo sopra discorso, diffondendosi anche un poco al labbro superiore, si notava invece, almeno clinicamente parlando, l'integrità più completa della dietrobocca, istmo delle fauci e faringe. Che anzi come fu già detto nel diario della storia clinica dell'infermo, precedentemente riferita, un errore diagnostico fu infatti commesso e da un chirurgo distintissimo dell'Ospedale dove il paziente fu accolto, il quale, formatosi il convincimento doversi trattare di un fibro o condrosarcoma, ne operò la totale asportazione alla Volkmann. — Noi veramente ignoriamo in base a quali criterii questa diagnosi ebbe la prevalenza nella mente del chiarissimo operatore, ma non siamo lontani dal pensare ch'egli vi fu condotto sovratutto dal credere oramai un fatto indiscutibile che ogni caso di rinoscleroma bene assicurato non possa assolutamente andare scompagnato da lesioni della gola. Con questa idea preconcetta egli dovè sorvolare sulla diagnosi differenziale con quest'affezione. Se così non fosse stato, la considerazione dell'andamento lentissimo della malattia, del suo insorgere in corrispondenza della parte cartilaginea del setto, occupando col suo sviluppo ulteriore entrambe le cavità nasali in ugual modo e poi il suo propagarsi in basso sulla parte alta del labbro superiore, conservando dovunque una speciale ed equabile durezza; il dolore vivissimo procurato all'infermo ad ogni pressione, anchè modica, operata sulla massa estuberante dalle narici ed in ultimo la floridezza dello stato generale del paziente, malgrado la lunga durata del processo morboso, avrebbero fatto indubbiamente inclinare per la diagnosi di rinoscleroma ben più giustamente che per l'altra di condrosarcoma. Nel dubbio, rimanendo sempre nel campo della clinica, una piccola asportazione del tessuto, anche con cucchiaio di Volkmann, avrebbe mostrato la scarsa resistenza di esso al tagliente, dalla grande maggioranza degli autori costantemente riscontrata, e lo speciale colorito grigiastro della superficie di sezione, poco o nulla sanguinante, e ciò quando non si fosse creduto necessario di far ricorso anche all'esame, istologico e batteriologico di un frammento della produzione morbosa.

Tutte ricerche utili ad instituirsi, ma nel caso in esame non indispensabili, l'esame obbiettivo minuziosamente eseguito essendo stato infatti per noi sufficiente, insieme alle notizie anamnestiche, a metterci sulla buona via. — In ogni modo, a parte forse il fibro o condro-sarcoma, certo nessun altro processo avrebbe meritato l'onore della discussione, non l'epitelioma, non la sifilide e meno ancora il lupus, il rinofima, il cheloide e via.

Bisogna confessare che ben maggiori difficoltà diagnostiche presentava la giovanetta *Braccio*, che è stata l'oggetto della nostra III Osservazione, nella quale la malattia veniva osservata quasi nel suo primo apparire e da clinici illustri, anche dopo ripetuti esami, non fu per anco sospettata la vera natura della lesione. Questa giovanetta, inviataci la prima volta dal collega Pedicini perchè gli riferissimo le nostre impressioni cliniche, al primo esame che ci fu dato instituire, presentava, come è detto nella storia clinica, niente altro che una infiltrazione di tutta l'ugola, rendutasi più voluminosa del normale, inuguale per piccoli rilievi tondeggianti che vi s'impiantavano alla superficie ed a colorito roseo tendente al giallo sporco. L'infiltrazione coi medesimi caratteri, si diffondeva alquanto sul pilastro posteriore sinistro ed era spesso ricoverta da uno strato denso di muco, allontanato il quale non si notavano ulcerazioni di sorta, nè tracce di cicatrici per distruzioni pregresse. Coesistevano sintomi di una corizza cronica, crostosa, ma senza il più lontano accenno a tessuto di neoformazione sulla mucosa nasale. L'esame anamnestico assolutamente negativo e nulla nell'esame obbiettivo generale dell'inferma che avesse importanza: si percepiva solo qualche piccolo ganglio linfatico leggermente tumefatto nelle regioni laterocervicali, ma senza caratteri speciali. La giovanetta erasi fatta avvertita dell'inizio del processo da circa sei mesi, per discrete molestie alla gola negli atti della deglutizione. — Fuori dubbio una diagnosi diretta in queste condizioni non era possibile e quelle che prime fra tutte ricorrevano alla mente erano la sifilide terziaria ed il lupus primitivo delle mucose. Se non che la sifilide, malgrado ammessa da persone competenti che ci avevano preceduto nell'esame della donna, a nostro modo di vedere rimaneva già esclusa ad una osservazione rigorosa della sola parte lesa, pur non volendo concedere veruna importanza all'assenza completa di ogni dato anamnestico che potesse dar ragione a sospettare di una sifilide ereditaria o di una sifilide acquisita nella prima infanzia, edotti dalla quotidiana esperienza della frequenza veramente straordinaria delle sifilidi ignorate. — I caratteri di quella infiltrazione dell'ugola e pilastro non apparivano quelli

di una infiltrazione gommosa, la quale, piuttosto che inuguale e bernoccoluta per piccoli rilievi, suole presentarsi invece continua, uniforme,liscia e poi di colorito rosso cupo, con note d' infiammazione circostante, non rosea o giallastra, senza dire che il decorso era assolutamente contrario alla sifilide terziaria, non essendo possibile supporre che una infiltrazione gommosa, così circoscritta, che datava circa da sei mesi, non avesse in questo tempo prodotto nel tessuto guasti più contemplabili, non ulcerazioni in atto, nè altri segni di avvenuta distruzione, quando l' osservazione di tutti i giorni c' insegna che i prodotti della sifilide tarda e massime quelli che si annidano nelle mucose subiscono, sovratutto se lasciate a loro medesime, fasi ulcerative e distruttive rapide ed estese. — Certo più giustificabile appariva l' idea di un lupus primitivo delle mucose, anche per l' età della giovanetta e la sua costituzione eminentemente linfatica; ma questa diagnosi, come la precedente, non reggeva ad una critica rigorosa. Indubbiamente i piccoli rilievi, che si raggruppavano sull' ugola infiltrata e sul pilastro, mentivano molto da vicino le piccole nodosità del lupus, ma se ne discostava il colorito ed anche la consistenza, che non era punto quella molle degl' infiltrati luposi; la mancanza di ogni ulcerazione aumentava naturalmente i dubbii. In ultimo non era senza importanza la considerazione che il lupus primitivo delle mucose ed esclusivamente a queste limitato è cosa tutt' altro che frequente.

Venutaci meno così anche la convinzione della natura luposa dell' affezione, avemmo il sospetto del rinoscleroma e ad avvalorare questo sospetto non ci mancavano dati di fatto di un certo valore. — Innanzi tutto, bene osservando, quello strato di muco denso ed attaccaticcio, che ricopriva quasi costantemente le parti infiltrate, ci ricordava alla mente quello che avevamo già notato sulle incipienti infiltrazioni dell' istmo nell' inferma *Spica* ed inoltre i caratteri della infiltrazione tonsillare di quest' ultima avevano sicuramente dei punti di contatto, per colorito e per aspetto generale, con quelli della giovanetta che avevamo sott'occhio. E poi quella corizza cronica, che l' inferma presentava e che all' esame dello speculum offriva tutti i caratteri di una rinite crostosa, poteva ben essere il preludio del processo rinoscleromatoso sulla mucosa del naso, come suole molto spesso accadere. Nè ci parve sfornita d' interesse la notizia, che la *Braccio* ci aveva dato nella relazione della sua storia clinica, di un dolore spontaneo molto vivo che, al primo manifestarsi di quella corizza, ella aveva sofferto in corrispondenza dello scheletro osseo del naso e sovratutto sul lato sinistro, precisamente come era accaduto nella medesima inferma *Spica*, al quale aveva poi tenuto dietro un mal

di capo gravativo, molestissimo, circoscritto più specialmente alla regione frontale e talora diffondentesi alla nuca, che tuttora la molestava, fatto assai comune a riscontrarsi nelle storie cliniche degli ammalati di rinoscleroma. Mal di capo, che per i suoi caratteri non aveva nulla a che vedere coi dolori osteocopi della sifilide tardiva e con la cefalalgia notturna della medesima.

Non bisogna però d'altro canto nascondere due fatti che, a prima vista, potevano imporsi contro la diagnosi di rinoscleroma, ed erano: la maniera dell'infiltrazione, a piccoli noduli, che non è propria a questo processo e la mancanza di quella durezza caratteristica del tessuto infiltrato, che anche nell'inizio della malattia e con sede sulle mucose non dovrebbe mancare, secondo molti autori e secondo che hanno scritto anche O. Chiari e G. Riehl nella loro memoria sul rinoscleroma delle mucose, dove è detto che gl' infiltrati del rinoscleroma si distinguono nel loro inizio per la loro forma appiattita o tuberosa, per la loro grande durezza ed i loro contorni nettamente limitati. Ma ambedue questi fatti non ci risultavano di un valore assoluto, sia perchè le osservazioni d' infiltrazioni rinoscleromatose alle fauci, sorprese veramente nel loro primo esordire, non pare sieno ancora tanto numerose nella letteratura da dar basi cliniche sufficienti a costituir legge e sia ancora perchè nell'altra nostra inferma *Spica*, già più volte ricordata, tale durezza caratteristica dei tessuti recentemente presi da infiltrazione, nell'istmo delle fauci, faceva del pari difetto. Cosa che del resto risulta anche dalla osservazione di altri casi pubblicati: e così, per dirne di uno, ricorderemo quello del Tanturri, il quale, dopo di aver descritto le alterazioni del naso nella sua inferma, discorrendo delle lesioni che cominciavano appena a mostrarsi sulle mucose, scrive che « esse avevano i caratteri di un lieve catarro iperplastico, la tonsilla sinistra tumida e ricoperta da copioso muco, gli spazî interfollicolari dilatati e sul velo pendolo palatino da un lato un parziale infiltramento superficiale, grigio-violaceo, da rassomigliare moltissimo a placche opaline sifilitiche ».

Fu così che noi, sospettando per i primi in questa inferma la diagnosi di rinoscleroma, consigliammo il collega ed amico Pedicini di escidere un pezzettino del tessuto infiltrato e sottoporlo ad esame istologico ed a coltura, assicurandogli che era questo il mezzo più sicuro per uscire dal dubbio, edotti dalle anteriori ricerche sugli altri nostri casi di rinoscleroma, che tenevamo tuttora allo studio, della immensa facilità di ottenere la coltura del bacillo di Frisch dal tessuto affetto. La coltura infatti, praticata la prima volta dal collega ed amico dott. Manfredi, cui il Pedicini si diresse, da un frammento esciso dall'ugola, confermò in

modo assoluto le nostre previsioni e noi medesimi avemmo agio in prosieguo di ripetere da questa inferma i tentativi di cultura un numero di volte grandissimo, come sarà detto a suo tempo, e sempre con uguale risultato positivo. — Frattanto a noi rimaneva naturalmente il desiderio di seguire lungamente e da vicino l'inferma, giudicando utilissimo di studiare in ogni suo particolare l'evoluzione successiva del processo e vedere dopo quanto tempo ancora sarebbe stato possibile stabilire con tutta sicurezza, sopra criterii esclusivamente clinici, la diagnosi della malattia. Chi ha seguito con attenzione il diario clinico dell'inferma, avrà già notato come poco meno di un anno dal nostro primo esame si erano già prodotte nell'istmo delle fauci modificazioni importantissime e che senza dubbio contribuivano in una certa misura a portar luce sulla natura della lesione, cioè a dire la scomparsa completa dell'ugola e la sostituzione lenta delle parti primitivamente infiltrate, senza l'intervento di un vero e proprio processo ulcerativo, da un tessuto di cicatrice retrattile, occupante sovratutto il lato sinistro del velopendolo e palato molle, col risultato ultimo di una notevole ristrettezza nell'apertura dell'istmo. A vero dire, questa sostituzione lenta del tessuto infiltrato in cicatrice non erasi svolta sotto la nostra immediata osservazione, la giovanetta in quel tempo non essendosi ancora affidata esclusivamente alle nostre cure, epperò essendosi sottratta per parecchi mesi al nostro esame diretto; ma ne faceva fede il modo speciale di presentarsi della cicatrice stessa, la quale, per aver ristretto il lume delle fauci, escludeva manifestamente l'intervento di un processo distruttivo notevole. Sia comunque, un fatto che ha richiamato tutta la nostra attenzione e che a prima vista potrebbe sembrare di non avere tutta l'importanza che ad esso siamo disposti ad accordare, è stato la persistenza di alcuni piccoli noduli d'infiltrazione, tondeggianti, roseo-gialletti, disseminati sulla mucosa delle fauci, in vicinanza del tessuto di cicatrice, di cui quattro sviluppati sotto i nostri occhi medesimi, i quali, per tutto un anno, dall'agosto 1891 all'agosto 1892, come risulta dal diario, se n'eccettui un lievissimo accrescimento di volume, sono rimasti immutati nella loro sede, senza ulcerare e senza nemmanco essere ancora sostituiti per riassorbimento da un tessuto cicatriziale. Questi piccoli noduli, di cui il maggiore non supera il volume di un mezzo pisello, non potrebbero assolutamente per questo loro speciale decorrere essere giudicati un prodotto di sifilide o di lupus. D'altronde; a volerci sempre garantire da ogni possibile obbiezione, a noi piacque sottoporre la nostra giovane inferma ad un trattamento iodico-mercuriale molto energico (iniezioni quotidiane intramuscolari di sublimato corrosivo

al centesimo nella spessezza delle natiche, ioduro di potassio ad alte dosi e polverizzazioni alla gola di liquore di Van Swieten), il quale riusci assolutamente inefficace contro queste infiltrazioni nodulari. Che anzi fu precisamente durante il trattamento di prova che uno di essi si accrebbe leggermente di volume ed altri se ne produssero.

Certo non può negarsi che tutti questi fatti, posteriormente da noi osservati, contribuivano sempre più a giustificare la nostra diagnosi clinica di rinoscleroma, ma pur bisogna confessare che nemmanco nella evoluzione successiva del processo vi fu qualche sintoma a carattere spiccato così da dar base sufficiente ad una diagnosi diretta. Nulla infatti di neoformato si andò svolgendo nella mucosa del naso, dove persistette solo, ora più ora meno manifesta, quella forma catarrale che erasi già iniziata da circa due anni, e sulle fauci stesse non fu mai a parlare di chiazze d'infiltrazione con durezza speciale e caratteristica. Tutto ciò dimostra dunque che vi sono casi indubbiamente riferibili al rinosclerma, di diagnosi assai difficile, in cui non si può procedere che per esclusione e per i quali, volendo starsene strettamente alle descrizioni classiche fin qui riferite dagli autori, il clinico sarebbe condotto facilmente in errore. In tutti questi casi di lesioni circoscritte alle mucose, ad evoluzione lenta, in cui la sifilide, il lupus ed altri processi comuni non spiegano bene i fatti, si ha il dovere di mettere in discussione il rinoscleroma ed aggiungere ai criterii clinici dubbii quelli che l'istologia e la batteriologia sono al caso di fornire. Se in tal guisa si procedesse, si avrebbe occasione di constatare quanto il rinoscleroma sia più frequente di quello che comunemente si creda.

Una questione sulla quale parecchi autori, che si sono andati occupando di questa malattia, hanno voluto giustamente portare il contributo di loro osservazione, è stata quella di determinare possibilmente quale sia il punto di origine primitivo del processo. Indubbiamente il primo grande passo su questa via, quando le osservazioni di rinoscleroma erano ancora assai scarse, fu dato dal nostro chiarissimo professore C. Pellizzari, il quale, nella sua bellissima monografia, dimostrò che la lesione si origina sulla mucosa e non come era stato innanzi creduto (Hebra, Kaposi) da quella porzione del comune tegumento, che costituisce il limite di passaggio fra cute e mucosa. Se non che, lo stesso professore Pellizzari, volendo determinare con precisione anche la sezione di mucosa delle prime vie respiratorie, dalla quale il rinoscleroma s'inizierebbe, credette di poter sostenere, in base ad alcune argomentazioni,

che essa comincia prima nello spazio naso-faringeo, anzichè entro le narici, inclinando a credere che in molti casi, nei quali fu detto non esistere modificazione del palato molle, si fosse giudicato un po' leggermente. Lo inducevano sovratutto in questo convincimento il vedere già in varii casi di rinoscleroma il processo nella sua fase di retrazione sul palato molle, quando cominciavano appena a formarsi delle fungosità nella parte superiore delle cavità nasali e l'apparire sovente della lesione nella narice sinistra prima che nella destra, fatto che avrebbe potuto anatomicamente spiegarsi per il più facile estendersi della lesione attraverso l'apertura posteriore della fossa nasale sinistra, la quale d'ordinario è più ampia della destra. Inoltre la mancanza di ogni disturbo subbiettivo da parte delle lesioni che si vanno svolgendo sull'istmo delle fauci, le quali spesso sono riscontrate dal medico senza che il paziente ne abbia dato il più lieve sentore, era ancora un argomento in favore del suo modo di vedere.

Veramente lo stesso Kaposi, ricredendosi, aveva già ammesso che sul velopendolo, la dietro-cavità delle fosse nasali, i pilastri del faringe, l'affezione possa apparire di buon'ora ed anche essere primitiva, con o senza manifestazione sulla parte cutanea del naso, mentre il Mikulicz per l'opposto, pur ammettendo la possibilità che il processo morboso sorga talora in qualche punto dell'interno delle cavità nasali, volendo farsi difensore dell'opinione di Hebra e conciliare con essa il fatto che le lesioni del palato molle si mostravano spesso in una fase più innoltrata che non erano le lesioni del naso, emise l'ipotesi che il processo possa avere forse un decorso più rapido in quella sede che in questa.

Il Mibelli, poggiandosi sopra un certo numero di casi conosciuti e studiati dopo la pubblicazione del professore Pellizzari e sulla osservazione di un infermo proprio, nel quale si sarebbe già osservato alla regione delle fauci la formazione di un tessuto cicatriziale in un tempo in cui nel naso non vi era neppure accenno di tumefazione, dichiara esplicitamente che il punto di primitiva insorgenza del processo possa oramai dirsi essere *sempre* la superficie posteriore del velopendolo e la mucosa delle coane e da questo punto il processo si estende poi per continuità alle parti vicine.

È indubitato che nella grande maggioranza dei casi insieme alle lesioni del naso coesistono lesioni delle fauci e che le storie cliniche di quest'affezione, paragonate fra loro, sotto questo punto di vista presentano le più grandi analogie; ma non si può sconoscere che non ne mancano di quelli, nei quali fa assolutamente difetto, almeno clinicamente parlando, ogni lesione della bocca e delle fauci. Oltre

al caso di Doutrelepont e due di quelli di Paltauf ed Eiselberg, ricordati anche dal Mibelli, ve ne sono quattro osservati a Napoli, uno da Melle e tre da Massei e Melle, nei quali l'affezione era affatto circoscritta nelle cavità nasali, malgrado in tre di essi l'inizio della malattia datasse da ben sette anni, e nel quarto, in persona di una signora che il prof. Massei ha tuttora frequentemente occasione di vedere, il processo dura da oltre quattordici anni nel naso, pur lasciando ancora illeso il palato molle e velopendolo. Dei nostri quattro casi, il *Camassa*, che ha già cominciato a soffrire della malattia di cui ci occupiamo da ben otto anni, ha presentato del pari alla osservazione clinica, la più assoluta integrità della dietro-bocca. Che anzi in questo infermo, per l'atto operativo cui egli venne sottoposto, si fu in grado di constatare da vicino anche la integrità di tutta la porzione superiore delle cavità nasali, fatto confermato del pari in prosieguo dalla mancanza di ogni riproduzione del processo morboso, come è stato innanzi riferito. Questi casi adunque, per poco numerosi che sieno, infirmano la legge che il rinoscleroma debba necessariamente pigliare punto di partenza dallo spazio naso-faringeo e che le lesioni dell'istmo delle fauci debbano costituire parte essenziale ed integrante del quadro clinico del rinoscleroma. Or tutta questa discussione, a nostro modo di vedere, potrebbe anche non avere grande importanza se non servisse a mettere il pratico in guardia ad evitare possibili errori diagnostici. Innanzi a questi casi, con lesioni circoscritte al naso, chi fosse convinto della necessità delle lesioni all'istmo delle fauci per avere la caratteristica del rinoscleroma, sarebbe fuorviato nel suo giudizio e piuttosto che di questa entità morbosa potrebbe essere condotto a giudicare trattarsi di un fibroma, di un fibro o condrosarcoma e via: accadde così precisamente per il nostro infermo, nel quale dal chirurgo operatore fu fatto diagnosi appunto di condrosarcoma. Come d'altro canto sarebbe grave errore il credere che il rinoscleroma debba essenzialmente avere punto di partenza dalla mucosa, che tappezza la parte cartilaginea del naso, donde si diffonda posteriormente e non possa invece iniziarsi precisamente nello spazio naso-faringeo od anche sull'istmo delle fauci e velopendolo: nell'inferma *Braccio*, l'affezione, senza dubbio, ebbe origine proprio dallo spazio naso-faringeo.

È noto come in una statistica fatta da Wolkowitsch sopra 85 casi di rinoscleroma già pubblicati, appare che se il naso è il luogo di elezione del processo, non è certo la sede esclusiva di esso. In questi 85 casi, si mostravano affette le fosse nasali nella proporzione del 95 %, le parti esterne del naso del 90, il faringe del 67, il labbro

superiore del 54, il laringe del 22, la volta palatina ed il velopendolo del 20, il bordo alveolare superiore del 19, la trachea del 6, il sacco lagrimale del 6, la lingua del 5, il labbro inferiore del 2, l'orecchio dell' 1 %. Or, se il rinoscleroma è un'affezione oggi, dal moltiplicarsi delle osservazioni, indiscutibilmente dimostrata capace di far terreno di sua azione tutto quanto il campo delle prime vie aeree, noi non sapremmo comprendere perchè mai vorrebbesi costringerlo a seguire metodicamente una via prestabilita e credere che esso debba necessariamente sorgere da questo o da quel punto delle prime vie aeree medesime. L'interno delle cavità nasali, la faringe ed istmo, la laringe e forse anche la trachea possono tutti, a nostro modo di vedere, essere punti di primitiva insorgenza dell'affezione, la quale può in queste sedi rimanere anche lungamente circoscritta.

E ciò anche senza volere per il momento entrare nella interessante questione, non ancora definita, ma che pare tenda ad essere generalmente risoluta in modo affermativo, se cioè la cordite vocale inferiore ipertrofica di Gerhardt, la blenorrea cronica della laringe di Störk, alcuni fatti di laringiti primarie e di stenosi tracheale debbano frequentemente ritenersi espressioni di rinoscleroma, in quelle sedi localizzato. Cornil e Alvarez, nel loro studio da servire alla storia del rinoscleroma, riferiscono appunto, fra i molti casi da loro osservati, quelli di due giovani donne, dai 18 ai 20 anni (età nella quale il rinoscleroma si manifesta il più frequentemente), godenti del resto buona salute, senza antecedenti di sifilide ereditaria od acquisita, le quali all'esame laringoscopico presentavano niente altro che un inspessimento della mucosa laringea, che per i sintomi e il decorso, malgrado la mancanza della prova anatomica, dava ragione a credere trattarsi proprio di rinoscleroma insorto primitivamente in quella sede: fu necessario far ricorso alle cannule laringee ed una delle inferme, avendo tolta la cannula, morì presa da eccesso di soffocazione. E recentemente, in una ragazza dell'età di sette anni, l'esistenza di uno scleroma primitivo del laringe fu con tutta sicurezza dimostrata anche da ricerche batteriologiche (Juffinger).

Un altro punto sul quale a noi è piaciuto di fissare la nostra attenzione, è stato quello d'indagare se il rinoscleroma, iniziatosi in qualunque delle sezioni delle vie aeree superiori, debba costantemente diffondersi per continuità alle parti vicine o possano anche sorgere a distanza dal primitivo nuovi focolai della malattia.

Tutti gli autori, almeno per quanto è a nostra conoscenza, par-

lano sempre di regolare diffusione per continuità e non si fermano punto a discutere la possibilità di propagazione del processo per altro modo. Essendo difficile a tal riguardo venire in qualche conclusione dal solo percorrere le storie cliniche già pubblicate, precisamente perchè spesso non vi si trovano tutti quei dettagli di osservazione che potrebbero formare base alla discussione in parola, noi abbiamo diligentemente fatto ricorso, nei nostri infermi, a tutti quei mezzi di indagine che potevano rischiararci su questa via.

Veramente, sotto questo punto di vista, noi per i primi ci affrettiamo a confessare che la osservazione clinica si spunta contro grandi difficoltà. Nella grandissima maggioranza dei casi di rinoscleroma, nei quali coesistono lesioni nello interno del naso e nell' istmo delle fauci, anche quando queste ultime sieno appena incipienti, la rinoscopia posteriore, che permetterebbe di esaminare lo stato della mucosa delle coane e dello intero spazio naso-faringeo e di convincerci della integrità o meno di essa, riesce immensamente difficile ed incompleta, forse per uno stato d' ipersensibilità delle parti, forse e più ancora per lo stato di difficoltata respirazione nel quale gl' infermi si trovano, certo per una intolleranza che non sempre è facile spiegare, e ciò anche quando l' esame venga instituito da laringologi molto abili e naturalmente usi a questa specie d' indagine. Così in ambedue le inferme *Spica* e *Braccio*, nella prima di esse sovratutto, anche il prof. Massei, ripetutamente provando con quella insistenza e quella perizia che gli son proprie, non riuscì ad alcun risultato, e potè solo con la esplorazione digitale convincersi che le coane erano affatto libere da ogni tessuto di neoformazione. Ma naturalmente ciò non bastava a far giudicare integra la mucosa di quelle parti, potendo al dito esploratore, anche meglio educato, facilmente sfuggire lievi modificazioni già avvenute nella mucosa stessa, capaci di spiegare la diffusione della malattia in modo continuo dall' interno delle cavità nasali all' istmo delle fauci o viceversa.

Nell'altro infermo *Graziano*, invece, nel quale, come è innanzi detto, il rinoscleroma aveva occupato il naso, gravemente difformato tutto l' istmo delle fauci, presentando anche un notevole cercine neoformato nella regione epiglottica, l'esame laringoscopico, dallo stesso prof. Massei e da noi anche più e più volte ripetuto, dimostrava con la più assoluta evidenza l' integrità completa dell'epiglottide e di tutta la cavità laringea, comprese le corde vocali nella loro faccia superiore: la mucosa di queste regioni nelle condizioni fisiologiche più indiscutibili. Eppure bisogna tenere presente che nell' infermo la lesione ipoglottica datava già da più anni, nel maggio 1889 avendo già avuto luogo i primi

accessi di soffocazione. A voler giudicare con idea preconcetta s' intende come possa obbiettarsi che l'infiltramento di tutto il tratto della mucosa, compreso tra il focolaio superiore (istmo delle fauci e faringe) e l' inferiore (regione ipoglottica) non mancasse, ma solo fosse scarso tanto da sfuggire anche alle osservazioni più diligenti e più minute; se non che questa obbiezione perde ogni valore quando si consideri il tempo lunghissimo durante il quale la lesione in quel tratto si sarebbe conservata in uno stato di assoluta latenza, non palesandosi nemmanco coi caratteri di una semplice forma catarrale. — Ben più giustificato, a nostro modo di vedere, appare il concetto che nel rinoscleroma è possibile, come in ogni altra affezione di natura parassitaria, l'insorgere anche di focolai molteplici per semplice fatto di auto-infezione.

A confortare con l'esame batteriologico il risultato dell'esame clinico, che deponeva per la integrità della mucosa di rivestimento dell'epiglottide e della cavità laringea noi tentammo più volte, senza risultato positivo, la coltura, infiggendo nei sostrati nutritivi l'ago di platino che aveva in più punti toccato la mucosa nelle sedi giudicate sane. — In quelle regioni non ci era naturalmente possibile un esame batteriologico più completo, instituito cioè sopra lembucci di tessuto.

Dai nostri casi volendo giudicare delle cause predisponenti al rinoscleroma nulla veramente ci è dato notare che dagli autori non sia stato gia detto.

In primo luogo anche dai nostri infermi appare come il sesso non abbia veruna importanza, essendosi l'affezione sviluppata in due uomini e due donne e come l'età più favorevole al suo primo manifestarsi sia quella della pubertà e della prima giovinezza, precisamente come il prof. Pellizzari aveva già ammesso, dopo una critica rigorosa delle storie cliniche fino allora conosciute. — Infatti, cercando d' indagare colla maggior possibile precisione l'epoca nella quale si sono cominciati a presentare i primi sintomi da parte della mucosa nasale o dell'istmo delle fauci, si è costretti ad ammettere che l'inizio della malattia abbia oscillato nei nostri infermi fra i 16 ed i 23 anni.

La costituzione organica ha presentato la maggiore varietà, così da mostrare di avere anch'essa una influenza ben discutibile nell'attecchire del processo, fatto già osservato dal Köbner, dal Pick e da altri. — Se nell' inferma *Spica* si notava una costituzione assai meschina, con fatti di clorosi, che avevano preceduto già di alcuni anni l'esordire della malattia, e nell' inferma *Braccio* si avevano le note di spiccato

linfatismo, pure conservandosi discreta la nutrizione e lo stato generale, negli altri due ammalati, *Graziano* e *Camassa*, non si può certo sconoscere una buona ed anche robusta costituzione. — Naturalmente s'intende di leggieri che quando il processo è molto inoltrato da procurare gravi e continue sofferenze al paziente, sovratutto per l'ostacolata respirazione e talora rendendo anche l'alimentazione difficile e stentata, l'organismo ne risente ed a lungo andare le forze dell'ammalato possono anche essere profondamente estenuate, come avvenne nel *Graziano*, dove la stenosi laringea aveva assunto proporzioni gravissime; ma tutto ciò è affatto estraneo al processo in sè e niente altro che una indiretta conseguenza di esso.

Di sifilide nei nostri infermi non è assolutamente a parlare, nessuno di essi avendo presentato nella storia clinica e nell'esame obbiettivo generale alcun fatto capace di lasciare nell'animo anche il più lieve sospetto di quella infezione.

Nè ci pare in verità che la condizione sociale meriti di essere presa in grande considerazione. Indubbiamente la grandissima maggioranza dei casi già registrati appartiene alla classe povera o alla media borghesia, cosa non difficile a spiegarsi quando si consideri che queste sono appunto le classi più numerose della società; in ogni modo non mancano dei casi avutisi anche in persone agiate. — Ciò che a noi preme di far rilevare è che i nostri infermi, alcuni dei quali di condizione sociale discreta (*Spica*, *Braccio*), non erano, per speciali mestieri, sottoposti a cause morbigene degne di peculiare attenzione.

Per quanto riguarda le cause locali non è mancato in due dei nostri infermi il traumatismo, del pari che in moltissimi altri già conosciuti (Geber, Zeissl, Pellizzari, Massei, Mibelli, ecc.); in uno di essi il trauma ebbe luogo sul naso tre anni prima che la lesione s'iniziasse, epperò sarebbe difficile vedere un nesso causale fra quello e questa; nell'altro invece seguì dopo l'avvenuta comparsa del primitivo nodulo di neoformazione e fu evidente l'azione acceleratrice da esso spiegata sull'ulteriore sviluppo del male.

Finalmente potrà essere utile ricordare che l'infezione tifica, sopraggiunta durante la malattia in uno dei nostri casi (*Spica*), non mostrò di avere influenza di sorta sul corso ordinario del rinoscleroma.

III.

Esame istologico.

Esso ha potuto essere instituito su pezzettini di tessuto asportati in parecchie sedute, mediante cucchiaio di VOLKMANN, dall' interno delle cavità nasali, ai nostri infermi *Graziano* e *Spica*, e poi sopra un piccolo nodulo, enucleato nella regione dell'istmo delle fauci all'inferma *Braccio*, oltre che sopra pezzi di maggiori dimensioni, appartenenti all'infermo *Camassa*, gentilmente fornitici dalla cortesia del collega BUONOCORE, assistente-chirurgo dell'Ospedale Incurabili, che si trovava a prestar servizio nella sala, dove l'infermo fu accolto ed operato.

All'esame macroscopico, il tessuto affetto, da qualunque degl'infermi provenisse, ha presentato scarsa resistenza al tagliente, da quasi tutti gli autori già constatata, consistenza molle, simile a quella dei mixosarcomi, ed aspetto bianco grigiastro della superficie di sezione, bagnata da scarso umore tenue ed incolore.

All'esame microscopico poi abbiamo potuto riscontrare in esso tutti quei particolari di struttura, che sono oggimai universalmente riconosciuti proprii del processo rinoscleromatoso.

Già ne' semplici preparati a fresco, più volte ripetuti, sopratutto nei due primi nostri infermi (*Graziano* e *Spica*), dilacerando bene il tessuto, riesce agevole notare la presenza di gran numero delle comuni cellule embrionali, più spesso rotondeggianti, della grandezza varia da un corpuscolo rosso ad un corpuscolo bianco del sangue, a protoplasma granuloso e grosso nucleo, separate da scarse e delicate fibre di connettivo. A fianco di questi elementi ve n'ha altri di forma irregolare, ovoidali, fusiformi od a pera, molto più grandi dei precedenti, con un nucleo spinto alla periferia, talvolta con due nuclei, tal'altra sprovvisti di qualunque massa nucleare, come in degenerazione vacuolare. Si notano inoltre assai facilmente, per la speciale loro refrangenza, dei globi, disposti spesso in piccoli gruppi, affatto omogenei, che potrebbero a prima vista scambiarsi per gocciole di grasso, ma sottoposti all' azione dell' etere, alcool, acido acetico, for-

mico, potassa, ecc., mostrano di non avervi nulla di comune; essi non rispondono nemmanco ai reattivi della sostanza amiloide.

Nelle sezioni praticate in direzione perpendicolare sopra pezzi di cute infiltrata, tolti dal naso dell' infermo *Camassa*, fissati in alcool assoluto ed inclusi in paraffina, dopo colorazione al carminio od ematossilina, l'osservazione fatta a piccolo ingrandimento, mostra quanto segue: — In alcuni punti v'è inspessimento dell' epidermide, sovratutto del corpo mucoso del MALPIGHI, che s' inoltra alquanto profondamente nella spessezza del derma, sotto forma di zaffi, sia semplici che ramificati, ed ora in direzione affatto perpendicolare, ora invece obliqua, od anche per breve tratto perpendicolare e pel tratto successivo quasi orizzontale e parallela alla superficie del preparato; mentre in altri punti può vedersi invece il corpo mucoso notevolmente assottigliato e presentantesi alla osservazione con l'aspetto di una striscia sottilissima (Vedi Tav. III, fig. 1ª). In qualche preparato è possibile sorprendere una stretta lingua o gittata epiteliale, insinuantesi nel tessuto dermico infiltrato per un' altezza veramente considerevole (Vedi Tav. IV, fig. 1ª). Tratto tratto è dato osservare, nel corpo mucoso, un certo numero di focolai concentrici, di cellule epiteliali più o meno alterate, perfettamente analoghi a quelli che si osservano in altre affezioni e peculiarmente nei condilomi acuminati, epiteliomi, ecc. Lo strato corneo anch' esso d'ordinario alquanto inspessito, in qualche punto desquamante.

Importante l'alterazione nel corpo papillare e nel derma, dove il tessuto, riccamente vascolarizzato, è divenuto sede di focolai d'infiltrazione embrionale, che in molti tratti l' occupano in modo pressochè uniforme e veggonsi con tutta evidenza addensarsi in corrispondenza dei vasi e seguirne il decorso. Queste cellule embrionarie, quasi tutte della medesima grandezza, là dove sono molto stipate non lasciano apparire lo stroma del tessuto, mentre questo in altri punti s' intravede sotto forma di lasco reticolo e tratto tratto si nota chiaramente con l'aspetto di fasci connettivali, più o meno larghi, decorrenti in varie direzioni. Alcuni focolai d' infiltrazione si colorano più intensamente di altri. In generale pare che l'infiltrazione abbia luogo profondamente nel derma e però essa può essere quivi molto avanzata, mentre il corpo papillare conserva ancora la sua configurazione speciale ed in parte anche la sua normale tessitura, sebbene il sorgere profondo dell' affezione non possa venire affermato in modo assoluto, in alcuni preparati, od anche in varii tratti dello stesso preparato, potendosi studiare talora, nel corpo papillare e nella parte più alta del derma, la fase ultima del processo, con neoformazione

di connettivo giovane e scarsi elementi d'infiltrazione disseminati, quando profondamente l'infiltrazione trovasi nel grado di massimo rigoglio. (Vedi Tav. III, Fig. 1ª, nel tratto *A* e nel tratto *B*, e Tav. IV, Fig. 2ª, che rappresenta la parte superiore del tratto *B* ad un maggiore ingrandimento).

Nei numerosi preparati non abbiamo riscontrato traccia di follicoli piliferi, nè di organi glandolari.

Ciò che pare risulti innegabile è che gli strati epidermoidali, se vengono in qualche guisa modificati e talvolta colpiti anche da profonde alterazioni, queste debbono considerarsi secondarie e per la più gran parte passive piuttosto che attive, conseguenza dell'alterata o mancante nutrizione.

Infatti, l'esame praticato a più forte ingrandimento mostra come, nei tratti dove la malattia trovasi al suo primo esordire, i varii strati dell'epidermide si presentano allo stato normale e molto chiaramente distinti i limiti di essa col tessuto sottoposto. È vero che in un periodo più avanzato della malattia, pur mantenendosi ancora netta la delimitazione del margine inferiore dell'epidermide, può constatarsi una grossezza dello strato corneo, dello strato granuloso e del corpo mucoso insieme maggiore di quanto normalmente si vegga, ma le alterazioni vere e proprie di questi strati evidentemente non sopraggiungono che molto tardi e quando i tessuti sottostanti nulla più conservano della loro normale tessitura. — Allorchè gli strati epidermoidali si presentano inspessiti, il corpo granuloso può vedersi risultare composto fin da dieci o dodici fila di cellule, normali per forma e grandezza, con sufficiente eleidina, ed il corpo mucoso, malgrado anch'esso più alto, lascia vedere le cellule dello strato poligonale in nulla modificate, coi loro processi spinosi ben delineati, ed anche le cellule dello strato basale nella loro forma e postura normale: assenza completa di ogni elemento embrionale. Inalterato lo strato lucido, e lo strato corneo costituito da lamine parallele sovrapposte, delle quali le più superficiali spesso meno compatte ed esfoliantesi. A periodo più avanzato della malattia, il limite fra corpo papillare e strato delle cellule cilindriche comincia ad apparire indistinto, e queste di forma meno allungata, più rotondeggiante (Vedi Tav. IV, fig. 2ª). Hanno luogo poi alterazioni più gravi, che si possono gradatamente seguire, fino a vedersi in ultimo lo strato corneo desquamante, assottigliato o interrotto, le cellule degli strati lucido e granuloso degenerate e trasformate in spazii lacunari di ampiezza varia, i maggiori de' quali risultanti evidentemente dalla fusione di più elementi insieme e spesso contenenti nel loro interno dei piccoli ammassi irre-

golari, che si colorano piuttosto debolmente. Il corpo mucoso di Malpighi rappresentato appena da qualche rango di cellule ed anche queste alterate, con processi spinosi poco o nulla discernibili, spesso rigonfie, irregolarmente disposte e circondate da elementi d'infiltrazione; nessuna traccia di cellule cilindriche (Vedi Tav. III, fig. 3ª).

Nel derma, nei punti dove la malattia s'inizia, l'infiltrazione cellulare si circoscrive quasi esclusivamente a mo' di corona o di collaretto intorno intorno ai vasi, con poche cellule disseminate nel connettivo normale del tessuto, dove non mancano anche le fibre elastiche. Questi singoli focolai gradatamente più numerosi confluiscono in focolai maggiori, contemporaneamente al proliferare delle cellule fisse del connettivo, e ne risulta in tale guisa una infiltrazione in alcuni punti fitta così da mascherare quasi totalmente lo stroma del tessuto (Vedi Tav. IV, fig. 3ª). È difficile però che, a forte ingrandimento, anche in questi focolai serrati d'infiltrazione, non si scorgano delle fibre delicatissime di connettivo, per quanto scarse, mentre in punti dove gli elementi linfoidi sono in numero minore, si osservano fasci connettivali di varia dimensione.

Nello esame dei preparati riesce grandemente agevole notare i tratti dove l'infiltrazione cellulare, rappresentata ancora nelle vicinanze da grossi focolai, ha lasciato posto a giovane tessuto connettivo di nuova formazione, ancora discretamente vascolarizzato, più o meno ricco di cellule fusiformi. (Vedi Tav. III, fig. 4ª.)

Uno studio accurato di queste cellule d'infiltrazione mostra come il maggior numero di esse sieno rotonde, a protoplasma nettamente granuloso ed il più spesso contenenti un nucleo frammentato in piccole masse irregolari o con nucleo puntiforme nel centro; altre sono appiattite, un po' più grandi, a carattere epitelioideo e meno granulose, con grosso nucleo e nucleolo; altre sono più grandi ancora, rigonfie, con protoplasma indistinto, nucleo poco ben visibile o senza nucleo e talfiata con vacuola centrale.

Non è raro in mezzo alle cellule d'infiltrazione testè descritte, delle quali si può studiare il vario grado d'alterazione, scorgere qualche cellula granulosa di Ehrlich, qua e là disseminata (Tav. IV, fig. 3ª); ma ciò che più importa e che colpisce nello esame dei preparati è la presenza di quei corpi rotondi, di cui abbiamo già fatto cenno parlando del reperto dei preparati a fresco, conosciuti oramai universalmente sotto il nome di *globi ialini*, e già dal Pellizzari ben noti e ben descritti nella sua pregevole monografia. Sono dei corpi omogenei, di grandezza molto varia, che hanno grande affinità per i colori basici di anilina, d'ordinario globosi, isolati o aggruppati

sia liberi che inclusi in speciali cellule sferoidali, le quali raggiungono o sorpassano il diametro di 15-20 μ., epperò spiccano sugli altri elementi che le circondano, anche per la loro grandezza. — Quando questi globi ialini sono posti nello interno degli elementi cellulari e sono in parecchi, piuttostochè sferici, si presentano spesso depressi, irregolari o poliedrici e spingono il nucleo, che raramente manca, verso la periferia. — Non è a credere che le grandi cellule, generalmente designate come *cellule di Mikulicz*, contengano sempre e costantemente dei globi ialini (*cellule colloidi*); ve n' ha di quelle affatto sprovviste ed in esse è agevole riconoscere un protoplasma leggermente reticolato, talora con nucleo solo, tal' altra con due o tre piccoli nuclei, spesso ad aspetto omogeneo, molto rifrangente, senza possibile distinzione tra nucleo e protoplasma (*cellule idropiche*). — Bisogna confessare che tanto i globi ialini che le cellule del Mikulicz li abbiamo visti grandemente scarsi nei preparati della infiltrazione cutanea.

Il sistema vasale (arterie, vene, linfatici) piglia una parte importante nel processo. — In generale i vasi, di calibro diverso, sono abbondanti, percorrono il tessuto in ogni senso, epperò nei preparati se ne veggono in sezione trasversale e longitudinale, talora potendosi accompagnare per lungo tratto; spesso veggonsi beanti e ripieni di sangue, ma non ne mancano altri a lume ristretto od anche obliterato, e sovratutto per la pressione operata sul loro contorno, sia dalla massa d' infiltrazione, che, e più ancora, dal connettivo giovane neoformato. Si é già detto innanzi come intorno ai tronchi vasali e loro diramazioni le cellule d' infiltrazione si assiepino, circondandole da per ogni dove ed assai strettamente; or questa infiltrazione invade anche la tunica avventizia, la quale, sebbene inspessita, è molto difficilmente distinguibile. Anche la media suole essere fortemente inspessita, con maggior numero di nuclei ovali o fusiformi, mentre l' intima non di rado si mostra senz' alterazione considerevole, coi nuclei dell'endotelio bene distinti (Tav. IV, fig. 4ª). Possono osservarsi anche dei vasi, sopratutto arteriosi, in evidente degenerazione, in cui l'endotelio è alterato, le varie tuniche non più ben distinguibili nelle loro zone concentriche e poco bene attaccate dalla sostanza colorante. — Nei preparati eseguiti da pezzi tenuti prima in soluzione di acido osmico (1 %) per 24 ore e poi nell' alcool assoluto, giusta il consiglio di Alvarez per la dimostrazione dei bacilli nel tessuto, abbiamo potuto facilmente constatare le ampie dimensioni ed il numero considerevole de' linfatici, abbondanti sovratutto nella porzione più alta del corpo papillare, dove disegnano degli spazii rotondi,

chiari, contenenti cellule linfoidi. — Vasi linfatici di ampio calibro si veggono inoltre anche disseminati nella spessezza del derma, dove hanno forma varia a seconda la direzione del taglio.

Particolare interesse presenta lo studio dei preparati ottenuti dalle piccole masse polipiformi, tolte dalla mucosa nasale degl' infermi *Spica* e *Graziano*. Anche in essi si riscontrano alterazioni notevoli negli strati di rivestimento: in alcuni punti lo strato malpighiano considerevolmente inspessito, con cellule rigonfie e molto trasparenti, in altri invece questo medesimo strato ridotto in traccia, con conservazione del solo rango di cellule basali (Tav. III, fig. 2ª, tratti *A* e *B*). Lo strato superficiale delle cellule piramidali o cilindriche dell'epitelio modificato anch'esso ed in maniera ben sensibile: le singole cellule degenerate, profondamente alterate nella loro forma, molte fra esse sfornite affatto di nucleo. S'incontrano frequenti propagini epiteliali, che si avanzano profondamente nel tessuto sottostante infiltrato ed anche in esse possono notarsi speciali alterazioni cellulari: i processi spinosi non bene appariscenti e la cellula stessa talora trasformata in una specie di vacuola, ora rotonda, ora reniforme od a navicella. Inoltre nella spessezza di queste propagini abbiamo potuto notare, sebbene in numero piuttosto scarso, le così dette cellule-nido, cioè a dire cellule nucleate, incluse in una grande cellula madre provvista a sua volta di un nucleo più o meno voluminoso o di parecchi nuclei (Vedi Tav. IV, fig. 5ª), cellule assai bene descritte da Cornil (1) nello studio delle alterazioni cellulari nell'epitelioma. — Nel tessuto sottostante la solita infiltrazione di elementi rotondi, più o meno serrata, circondante anche qui a preferenza i vasi nei focolai di più recente data ed asseriate piuttosto lungo le fibre ed in forma affusata nei focolai di data più antica. In alcuni preparati si trova in discreta abbondanza deposito di pigmento a piccoli granuli (Vedi Tav. III, fig. 2ª). Ma il fatto più importante in questi preparati di noduli della mucosa è la grande abbondanza dei globi ialini e delle grandi cellule del Mikulicz, di cui abbiamo potuto agevolmente studiare i diversi gradi di alterazione (Vedi Tav. IV, fig. 6ª.)

Non è difficile convincersi della identica natura e composizione chimica dei globi ialini liberi con quelli inclusi nelle grandi cellule sferoidali, sia per il loro modo di comportarsi negativamente ai reat-

---

(1) V. Cornil: *Mode de multiplication des noyaux et des cellules dans l'épithéliome.* — « Journal de l' anatomie et de la physiologie normales et pathologiques de l' homme et des animaux ». Paris, XXVII année, N. 2, mars-avril 1891.

tivi del grasso e della sostanza amilcide, e sia per la uguale affinità loro ai colori basici di anilina.

Anche dalla osservazione attenta de' nostri preparati non risulta ammissibile la opinione del DITTRICH, che cioè l'aspetto globuloso delle più grandi fra le cellule del MIKULICZ debbasi a fusione di parecchie cellule più piccole, e che i globi ialini descritti nello interno delle cellule stesse sieno a loro volta niente altro che elementi cellulari disposti in gruppo. È così evidente, ne' preparati a doppia colorazione, mediante il violetto di metile ed il picrocarminio, la distinzione di globi intensamente colorati in violetto, precisamente come quelli liberi nel tessuto, sul fondo cellulare colorato in rosso, che qualunque dubbio resta privo di ogni fondamento.

Un reperto che non possiamo tralasciare di segnalare, sovratutto perchè annunziato solo dal MELLE finoggi, in uno de' casi di rinoscleroma da lui studiati, è quello della presenza di qualche cellula gigante, che abbiamo potuto assai distintamente constatare in seno della infiltrazione, nei preparati appartenenti all' inferma *Spica*. — Le abbiamo viste assai scarse, isolate, di notevoli dimensioni, con molti nuclei, disposti sia verso la periferia che al centro dell'elemento cellulare.

IV.

Esame batteriologico.

In nessuno dei nostri ammalati abbiamo trascurato la ricerca dei microrganismi del rinoscleroma in seno ai tessuti e facendo ricorso alla maggior parte de' metodi proposti e giudicati capaci di buon risultato. Ci siamo serviti, come consiglia ALVAREZ, della soluzione acquosa al 2 $^1/_2$ $^0/_0$ di violetto 6B e del successivo trattamento delle sezioni nel liquido di LUGOL, alcool a 90°, alcool assoluto e decolorazione in essenza di garofano, od anche semplice decolorazione in poca quantità di alcool a 90°, dopo il passaggio fatto nella soluzione iodata. — Abbiamo per pochi istanti sottoposto i pezzi alla soluzione debole di acido osmico, previo indurimento in alcool e poi trattato le sezioni col metodo testè esposto, facendo anche la doppia colorazione con la soluzione acquosa concentrata di safranina, quest'ultima destinata a tingere le capsule dei microrganismi. — È stata del pari adoperata, su pezzi di fresco escisi, la soluzione all' 1 $^0/_0$ di acido osmico

per 24 ore e trattamento consecutivo in alcool assoluto, osservando le sezioni senza successiva colorazione. — Molto frequentemente abbiamo usato il metodo consigliato dal MELLE, cioè a dire abbiamo lasciato le sezioni per 10-15 minuti in una soluzione di violetto di genziana (gr. 5) in acqua (c. c. 100) ed alcool assoluto (cc. 15) passandole poi in liquido di LUGOL allungato, e da questo, dopo 2 o 3 minuti, in alcool assoluto : ottenuta la loro incompleta decolorazione, si è dissipata la tinta violetta residuale, tenendo le sezioni per 1-2 minuti secondi in un bagno di acido nitrico al 30-40 °/₀, donde si rimettono in alcool assoluto. Si è poi eseguito la colorazione di contrasto nella soluzione acquosa di safranina (4-5 minuti), facendo scaricare poscia il colore superfluo in alcool assoluto e chiarificando in olio di garofani. — Finalmente si è messo ripetutamente a prova anche il carminio alluminoso di GRENACHER e secondo le norme indicate dal MIBELLI.

Ci affrettiamo in primo luogo a dire che sebbene avessimo potuto indubbiamente constatare la presenza dei bacilli nei tessuti appartenenti a tutti e quattro i nostri infermi, il loro numero è stato grandemente vario in ciascuno di essi : straordinariamente abbondanti i bacilli nelle sezioni dei noduli asportati dallo interno delle cavità nasali agl'infermi *Graziano* e *Spica*, quegli stessi nei quali abbiamo precedentemente detto riscontrarsi abbondanti le grandi cellule ed i globi ialini (Vedi Tav. IV, fig. 7ª), si sono visti in numero immensamente scarso nei preparati appartenenti all' infermo *Camassa*, ed appena qualcheduno ci fu dato scorgerne in due sole sezioni del minimo nodulo enucleato alla giovanetta *Braccio*.

Per quanto riguarda il loro modo di distribuirsi nella neoformazione, dai nostri preparati risulta chiaro che i bacilli prediligono le così dette *cellule idropiche* ed i numerosi spazii linfatici del tessuto, sebbene sia indiscutibile la loro presenza anche negl' intestizii delle fibre e fra gli elementi cellulari. Nelle cellule idropiche, sovratutto quando il numero de' bacilli che vi si contengono è piuttosto scarso, non è raro vederli disposti a preferenza verso la periferia, l'uno dopo l' altro a breve distanza, col loro asse maggiore parallelo allo involucro cellulare, ma vi si possono vedere anche irregolarmente sparsi nello interno della cellula od a mo' di raggi e talora in numero veramente considerevole (ne abbiamo potuto numerare fino a 40 o poco più), da riempirla quasi in totalità : in questo ultimo caso s' intende di leggieri come ogni singolo elemento possa apparire poco ben distinto. Noi abbiamo visto con tanta frequenza i bacilli nello interno delle cellule, da non saper intendere come l'ALVAREZ affermi di non averne mai riscontrato. In alcune preparazioni abbiamo riscon-

trato singolarmente numerosi i bacilli nei vasi e nei larghi spazii linfatici del tessuto neoformato, sebbene mai in così grande numero da riempirli completamente: essi sogliono vedersi affatto separati gli uni dagli altri, ben distinti, senza mai toccarsi, ed anche quivi è molto comune vederli disposti lungo la faccia interna delle pareti delle lacune linfatiche medesime. — Non ci fu dato mai di notare in alcun preparato la presenza di bacilli nello interno delle cellule d'infiltrazione inalterate, epperò in questo il nostro reperto si accorda perfettamente con quello ottenuto dal Mibelli.

Il più spesso questi microrganismi ci sono apparsi senza chiara distinzione di capsula ed in forma di corti bastoncelli, ad estremità arrotondate, di una lunghezza assai varia, da 2-5 μ e larghezza più costante: in alcuni fra essi, nel tessuto come nelle colture, il diametro di lunghezza si avvicina tanto a quello di larghezza che si giudicherebbe trattarsi di cocchi. Il bacillo può vedersi con colorazione uniforme in tutta la sua lunghezza, o pure con dei punti più intensamente colorati, alternantisi con spazii più chiari; spesso i punti più intensamente colorati stanno agli estremi dell' elemento bacillare.

Ci piace constatare che fra i varii metodi capaci di dare delle preparazioni eleganti dei bacilli nel tessuto, quello del Melle, nelle nostre mani, ha meglio e più costantemente corrisposto. Il Melle nella sua pubblicazione, aveva già fatto notare come l' acido nitrico usato per la decolorazione delle sezioni, secondo il metodo da lui proposto, determinando quasi la scomparsa totale della sostanza ialina nelle cellule, lascia apparire molto evidenti i bacilli, ed infatti essi con un bel colore violetto spiccano nettamente sul fondo rosso della safranina.

In quanto al quesito se la degenerazione colloide delle cellule debba considerarsi dovuta all'azione del bacillo o meno, noi stimiamo che esso debba venire risoluto in modo affermativo, nei nostri numerosi preparati avendo costantemente riscontrato il più gran numero di bacilli là dove coesisteva il più gran numero di cellule degenerate.

V.

Esperimenti di colture

In ciascuno dei quattro infermi, che hanno formato oggetto del nostro studio, esperimenti di colture sono stati metodicamente ese-

guiti un numero di volte grandissimo, ad intervallo vario di tempo e nelle condizioni più diverse. — I frammenti di tessuto da sottoporre a coltura, negl' infermi *Spica* e *Graziano*, furono presi da noduli della mucosa nasale, nell'inferma *Braccio* dall' ugola infiltrata e da un piccolissimo nodulo dell'istmo, e nell' infermo *Camassa* finalmente dalla massa d' infiltrazione nella spessezza della cute del naso.

Nei nostri primi tentativi di cultura, eseguiti fin dal Giugno del 1890, credemmo indispensabile condurre le nostre esperienze con una rigorosa tecnica batteriologica, per evitare ogni possibile inquinamento da microrganismi estranei. Così i pezzi di tessuto morboso, dopo essere stati raccolti con le maggiori cautele di asepsi possibile, tenuti fra le branche sottilissime di una pinza sterile, erano passati più volte ad una fiamma ad alcool per purificarli da microrganismi estranei, che per avventura avessero potuto trovarvisi alla superficie, e poi, deposti in un bicchiere previamente sterilizzato alla stufa a secco e ben chiuso con carta sterile, venivano pesti con bacchetta di vetro purificata al fuoco e ridotti in emulsione omogenea mediante l' aggiunta graduale di poche gocce di brodo o di acqua distillata sterile: da questa emulsione si pigliavano gl' innesti per procedere all' isolamento, secondo il metodo comune di Koch, in gelatina od in agar-agar, e tanto in camere Petri, che in provette a becco di flauto. Altre volte, meglio che esporre i pezzettini di tessuto alla fiamma ad alcool, abbiamo preferito, prima di ridurli in poltiglia, di lavarli ripetatemente in grandi bevute di Erlenmeyer, contenenti molt' acqua sterile. Procedendo nell' una guisa o nell' altra, abbiamo quasi costantemente ottenuto sviluppo esclusivo di colonie molto numerose di rinoscleroma: solo talvolta qualche rara colonia accidentale.

In seguito a questo risultato, molto spesso, nel lungo volgere di tempo, durante il quale abbiamo tenuto in osservazione tre dei nostri infermi (da uno a due anni), quasi tutte le volte che avevamo occasione di rivederli, a semplice scopo di convincerci della presenza costante o meno del microrganismo nelle produzioni morbose, abbiamo fatto innesto nei materiali di coltura da frammenti di tessuto, trascurando qualunque precauzione diretta ad eliminare i microrganismi estranei, e siamo stati davvero sorpresi nel constatare come anche in questi casi le culture fossero quasi sempre affatto pure di primo acchito.

Con altre parole, dai nostri esperimenti di cultura, infinitamente numerosi, abbiamo avuto agio di convincerci non solo della presenza costante nelle produzioni morbose del microrganismo del rinoscleroma, ma della sua grande abbondanza e della sua esclusività. Una riprova

di questo fatto ci è data dalla considerazione che i nostri medesimi risultati erano già stati ottenuti, in due dei nostri infermi, da colleghi che avevano avuto occasione di osservarli già prima di noi e di tentare anche le culture. Infatti, nell'esposizione della storia clinica dell'inferma *Braccio*, è già detto come per consiglio da noi dato al collega Pedicini, la cultura, quando ancora l'inferma non si era affidata alle nostre cure, fosse già dall'amico Manfredi stata praticata con risultato positivo da un frammento esciso dall'ugola infiltrata, e nell'altro infermo *Camassa* i tentativi di cultura erano stati contemporaneamente eseguiti con pari risultato da due nostri colleghi ed amici, assistenti dell'Ospedale Incurabili, il dottor Tria e il dottor Serio. Che anzi, in questo ultimo infermo, per la notevole massa di tessuto morboso asportata con l'atto operativo, si fu nel caso di prendere il materiale per la cultura in un punto affatto centrale della neoformazione, il che aggiunge certo molto valore al reperto, rimanendo escluso così qualunque sospetto che i microrganismi ottenuti in cultura avessero potuto essere microrganismi estranei al processo morboso, semplici abitatori delle prime vie aeree. — Tanto delle colture ottenute dal dottor Manfredi quanto di quelle ottenute dal dottor Tria ci fu cortesemente offerto un saggio, che noi abbiamo potuto paragonare alle colture da noi ottenute, trovandole affatto identiche.

Osservando dopo 24 ore le camere Petri con *gelatina*, tenute nel termostato a 18°-20°, nelle quali fu fatto l'innesto per isolamento dal tessuto emulsionato in brodo od acqua sterile, non vi si scorge ad occhio nudo nessun inizio di sviluppo; solo dopo 48 ore, in quelle di primo isolamento, si può già notare nel seno della gelatina una punteggiatura finissima, quasi impercettibile, la quale suol essere un po' più appariscente nelle camere di secondo isolamento, dove naturalmente la si vede anche molto meno fitta per il minor numero di colonie. Già allora, ponendo la lastra sotto il campo del microscopio, si può vedere nella spessezza del mezzo nutritivo, ed anche alla superficie di esso, lo sviluppo di coloniette minime, sotto forma di dischetti, a contorno molto netto e regolare, di colorito grigiastro o grigio-marrone, finissimamente granulose. Se nel campo microscopico capita qualche frammentino di tessuto, è molto interessante notare che ivi le suddette colonie si veggono confluire numerose, impigliandosi nelle lacinie di esso, circondandolo da ogni lato e disponendosi nel tutto insieme come in grappolo: è evidente insomma che esse pigliano origine da germi, che si nascondono in seno al tessuto. — Dopo 3 giorni, nel maggior numero dei casi, le colonie sono già discretamente sviluppate, le superficiali anche più delle profonde e con l'aspetto di

rilievi circolari, della grandezza di piccole teste di spillo, a superficie alquanto convessa, umida, bianco-lattea. All'osservazione microscopica le profonde, rotonde od ellittiche, a margini netti, sogliono avere un colorito abbastanza fosco, le superficiali invece, quasi sempre regolarmente circolari, sono più opache al centro che alla periferia, dove si scorge un alone più chiaro e più trasparente (V. Tav. VI, Fig. 11ª). Dal 4° al 6° giorno si ha lo sviluppo completo e mentre le profonde non hanno grande incremento, le superficiali invece raggiungono una ampiezza doppia o tripla di quella che avevano nel terzo giorno: acquistano anche un po' di maggiore spessezza, epperò sogliono diventare alquanto più convesse. Ripetendo in questo tempo l'osservazione microscopica, alcune volte la colonia conserva ancora l'aspetto sopra descritto, ma frequentemente comincia a mostrare come una minore omogeneità della sostanza che la costituisce, la quale si va separando in una parte, diremo, più liquida, nella quale resta sospesa e nuotante una parte più densa e più compatta, ed allora l'aspetto della colonia può presentare le più grandi varietà. Può infatti mostrare delle grosse macchie scure alternantisi irregolarmente con spazii più chiari, assumendo come l'aspetto di una nube, più o meno densa, secondo che è rappresentata nella Fig. 10ª della Tav. V o in una delle colonie appaiate della Fig. 11ª della stessa tavola, od anche nella Fig. 14ª della Tav. VI, dove sono ritratte due colonie superficiali con questo aspetto nubecolare, insieme ad alquante colonie profonde, piccole e brune. Possono alternarsi, come in zone concentriche, la sostanza più densa e la meno densa, rimanendo la prima sempre a costituire una zona centrale o nucleare, cosa che può vedersi nelle colonie più scure della Fig. 12ª, Tav. V e Fig. 8, Tav. VI. Talora la sostanza più compatta nella più liquida non si conforma in grosse macchie, ma in macchie più leggiere e più regolarmente disposte, in maggior numero al centro che alla periferia, dove vanno assumendo ciascuna una forma lineare e nell'insieme un aspetto raggiato (Vedi Tav. V, Fig. 8ª).

È necessario dire che queste varie forme descritte, ed altre più bizzarre ancora che possono osservarsi, non restano costanti nella colonia durante tutta la vita di essa, ma invece sono immensamente transitorie, il che accade per la grande mobilità nei rapporti fra la sostanza più densa e la più liquida. Alcune volte questa interna configurazione delle colonie muta con tanta rapidità che si possono seguire delle trasformazioni successive durante una stessa osservazione microscopica un po' lungamente protratta, non altrimenti di quel che accade quando si guardi in un caleidoscopio, durante che si gira con lentezza lo strumento. Così, mentre la colonia rappresentata nella fig. 9ª della

Tav. V, durante una prima osservazione, presentava in tutta l'estensione di essa il disegno di un elegante reticolo a strette maglie, quando ci disponevamo a ritrarla fotograficamente mutò aspetto e persistendo ancora quella disposizione a reticolo, che vedesi nella sua parte periferica, nella parte centrale invece si andò formando una grossa macchia scura. Molte volte basta inclinare fortemente la lastra di gelatina per accorgersi anche ad occhio nudo, ma meglio ancora al microscopio, che la più densa delle due sostanze si muove nella più liquida e si trasporta nella parte più declive, il che non è difficile scorgere nella colonia N. 10 della Tav. VI, che si è avuto cura di fotografare precisamente in queste condizioni. D'altronde, per dimostrare questo successivo variar di aspetto al microscopio nelle colonie di rinoscleroma, a noi è piaciuto di fotografarne intere serie, ritraendo tutti i giorni l'immagine delle singole colonie di ciascuna serie per tutta la durata di loro vita, od almeno fino a quando, sulla lastra fotografica, la colonia, divenuta gradatamente più tenue e più trasparente, non era più capace di dare immagine precisa. Per non moltiplicare all'infinito le figure abbiamo fatto riprodurre in fototipia una serie sola fra quelle ottenute in fotografia, la quale può vedersi rappresentata nella Tav. V, dai N. 1-2-3-4-5-6-7, serie questa neanche completamente riprodotta, essendo state soppresse quelle figure intermedie, in cui le successive modifiche nella interna configurazione erano poco contemplabili: il numero 1 della serie rappresenta una colonia dell'età di tre giorni ed i numeri seguenti rispettivamente la stessa colonia dell'età di cinque, sette, dieci, tredici, sedici, venti e trenta giorni. In questa serie si può molto agevolmente notare quali sostanziali modifiche possano aversi nell'aspetto microscopico di una stessa colonia e nessuno penserebbe che la colonia portante il numero 6, p. es., sia proprio la medesima di quella portante il numero 3; ma un'altra cosa ancora si può notare dallo esame di queste successive trasformazioni ed è la seguente: col passare del tempo la sostanza più densa, che corrisponde naturalmente nelle fotografie alle macchie più scure, diviene poco a poco sempre meno compatta, fino a divenire essa pure così tenue, da essere incapace a riprodurre la sua immagine sulla lastra fotografica. Infatti, nella fig. 7, che abbiamo detto rappresentare una colonia di trenta giorni, l'immagine è grandemente imprecisa e sbiadita. Se si voglia ancora accompagnare per qualche giorno al microscopio una di queste colonie antiche, si vedrà, su di un campo divenuto trasparentissimo ed a margini indecisi, un numero vario di granuli minimi, quasi impercettibili.

Quando la colonia di rinoscleroma si trova nel periodo di suo

pieno sviluppo, se il filo di platino la tocchi e poi lentamente se ne allontani, essa mostrasi costituita da una sostanza filante, come colloidea, che si attacca tenacemente al filo medesimo, tanto da accadere spesso che si stacchi una parte della colonia dal terreno nutritivo su cui poggia, piuttosto che lasciar presa.

Se questo testè descritto è l'aspetto macroscopico e microscopico più comune delle colonie di rinoscleroma su lastre di gelatina, non bisogna tacere che è possibile notare delle modalità; così non è molto infrequente, specie quando si tratti di una cultura un po' antica e che abbia subita molti passaggi successivi, di vedere svilupparsi colonie di una spessezza minima, trasparentissime e con tendenza ad espandersi con limiti sinuosi, fino anche a toccarsi parecchie di esse insieme, ricordando molto da vicino l'aspetto di gocciole di grasso; come d'altro canto possono sorgere colonie che hanno tendenza a guadagnare molto in spessezza e divenire molto convesse, fino talvolta, cosa certo non comune, a superare le dimensioni di una mezza sfera e sollevarsi con aspetto cupoliforme. Una varietà anche più rara a vedersi, (l'abbiam vista due volte solo su qualche centinaio di lastre) è quella che trasforma ciascuna colonia in un corpicciuolo molto consistente, con una piccola depressione centrale, specie d'ilo: la consistenza della colonia può esser tale che il filo di platino non vi s'attacca punto, e nel toccarla essa resta immutata nella sua forma, spostandosi ed enucleandosi intera dalla gelatina, come un seme dal suo guscio.

Nessuna di queste modalità nell'aspetto delle colònie di rinoscleroma, se si eccettui forse la prima, è capace nei passaggi successivi di riprodurre sè stessa, riproducendo invece colonie dall'aspetto ordinario. Per quanto avessimo ricercato non siamo in grado d'indicare le condizioni precise, che concorrono alla produzione di queste molteplici varietà.

Innestando per infissione la provetta con gelatina, spesso già dopo 24 ore, può notarsi nella metà superiore del tramite seguíto dal filo di platino un leggiero velamento bianco-opalino, e dopo 48 ore dall'innesto lo sviluppo suole manifestarsi anche nella metà inferiore di esso e quivi assai frequentemente sotto forma di piccoli punticini asseriati, più o meno confluenti tra loro, piuttosto che di strisciolina continua, sovratutto quando il materiale servito per lo innesto era piuttosto scarso, in guisa che il filo, dopo di aver attraversato la parte superiore del cilindro di gelatina, non ha potuto trasportarne che quantità infinitesime nella parte sottostante. — In corrispondenza del punto di entrata del fil di platino nella gelatina, talora già dopo due giorni, vi si scorge con evidenza un piccolo rilievo tondeggiante, il quale va

successivamente pigliando maggiore incremento, fino a raggiungere, 5 a 6 giorni dall' innesto, la dimensione di una testa di spillo (spillo ordinario a testa di vetro), la quale dà alla cultura l' aspetto caratteristico di cultura a chiodo (Vedi Tav. VI, Fig. 2ª). Questo rilievo, a superficie umida, lucida, che conserva un colorito bianco sporco ed una certa trasparenza, come madreperlacea, può presentare nel suo aspetto macroscopico le stesse modalità che abbiamo studiate, seguendo lo sviluppo della colonia sulla superficie della gelatina, nelle camere Petri: talora, cioè a dire, presentasi alquanto piatto, tal' altra più globoso e tal' altra finalmente ad aspetto cupoliforme ed ora a contorni nettamente circolari, ora invece, assai più raramente, a contorni sinuosi ed irregolari. — Eccezionalmente in seno alla gelatina si ha lo sviluppo di qualche bolla di gas, più spesso unica, ed anche quando questa si produca, la si vede sviluppare dopo molti giorni dall' innesto, allorchè la gelatina è già in via d' innoltrato prosciugamento, tanto che la superficie libera del cilindro, piuttosto che piana, presentasi già notevolmente concava. Ed in tal caso la bolla di gas, suole svilupparsi lungo il percorso della colonia, piuttosto che a distanza, ed assumendo una forma molto depressa, che la fa somigliare assai da vicino ad un semplice spacco della gelatina (Ved. Tav. VI, Fig. 3).

Mano a mano che la cultura s' invecchia, il rilievo, che rappresenta la testa del chiodo, si va deprimendo ed allargando, adattandosi finalmente, nelle colture molto antiche, alla concavità presa dalla superficie del mezzo nutritivo. La gelatina non accenna giammai a fondersi, nè muta colorito.

Quando l' innesto in gelatina sia fatto per strisciamento in un tubo a becco di flauto, la colonia, il cui sviluppo s' inizia tra 24-48 ore, va gradatamente assumendo l' aspetto di un sottile nastro bianco-sporco, sufficientemente trasparente, con superficie umida, levigata, lucente. Questa specie di nastro, che può raggiungere in larghezza parecchi millimetri, d' ordinario non è uniforme in tutta la sua lunghezza, ma presenta tratto tratto delle strozzature laterali, in guisa che i contorni di esso sono rappresentati il più spesso da una linea variamente ondulata (Ved. Tav. VI, Fig. 4). Non è infrequente, sovratutto quando si guardi attentamente la colonia in trasparenza, di notarvi una linea più opaca centrale, specie di rafe, e di constatare inoltre una maggiore spessezza di tutta la parte mediana della colonia rispetto alla periferica, la quale è rappresentata intorno intorno da una listerella ben disegnata, molto stretta e molto trasparente. — Quando le provette con innesto a striscia si tengono nel termostato in posizione

verticale, è degno di nota il fatto che la colonia, in un tempo alquanto variabile dall'innesto, mostra grande tendenza di scivolare lentamente nel fondo e radunarvisi tutta, sotto forma di una sostanza gelatinosa, bianco-opalescente, la quale, lasciata in riposo, vedesi separare in uno strato inferiore più denso, più bianco e meno trasparente, sormontato da altro strato più liquido e più trasparente; ed allora, sulla superficie della gelatina, che non presenta mai accenno alcuno di rammollimento, spesso restano appena le tracce della colonia preesistita. — Non è raro che tutta la massa della gelatina, nelle colture un po' antiche, perda la sua primitiva trasparenza e pigli un aspetto torbido, opalescente, visibile sopratutto nella parte più prossima alla colonia. — Dalla massa gelatinosa, raccolta nel fondo delle provette, possono sempre riprodursi, con nuovi innesti, culture caratteristiche.

Nelle camere Petri con *agar-agar*, tenute alla temperatura di 37°, lo sviluppo delle colonie, sia alla superficie che nella spessezza del mezzo nutritivo, comincia assai di buon'ora: in ogni caso dopo 24 ore esse sono perfettamente visibili ad occhio nudo e vegetano poi rigogliosamente. Le profonde, come in gelatina, non raggiungono mai lo sviluppo delle più superficiali e sono globose od ovalari, mentre che le superficiali, per la maggiore umidità dell'agar, bagnato sempre da una certa quantità di acqua di condensazione, d'ordinario non conservano una figura nettamente rotonda e sono invece irregolari, piuttosto larghe e piane: assai difficilmente si presentano a superficie molto convessa. Al microscopio il loro aspetto ricorda quello che abbiamo descritto in gelatina, ma è più difficile seguirne le varie fasi, precisamente perchè l'acqua di condensazione, coi suoi movimenti, epperò col facile trasporto di germi in punti diversi della camera, disturba le quotidiane e metodiche osservazioni.

Grande rapidità e rigoglio di sviluppo si ha ugualmente nelle provette di agar, innestate sia per infissione che a striscia; già dopo poche ore, alla temperatura di 37°, si può ad occhio nudo constatare l'inizio dell'accrescimento. Se non che nei tubi innestati per infissione, pur sviluppandosi, lungo il tramite seguito dal fil di platino, la colonia in forma di sottile strisciolina o di punti, più o meno strettamente asseriati fra loro, non si ottiene la cultura caratteristica a chiodo, perchè sulla superficie del cilindro di agar non può formarsi, per la presenza del liquido di condensazione, un rilievo ben circoscritto e globoso, e si ha invece un velamento grigiastro, equabilmente disteso. Per la stessa ragione, nei tubi di agar rassodati a becco di flauto ed innestati a striscia, il nastro, che rappresenta la colonia, suole pre-

sentarsi meno spesso ed a margini meno precisi di quanto accade in gelatina; se la provetta è tenuta verticalmente, molto di buon' ora, frequentemente già nel secondo giorno, si produce il fenomeno della totale discesa della colonia nel fondo della provetta, ed anche qui col riposo si ottiene una separazione della parte più densa della sostanza raccolta dalla più liquida. È assai raro lo sviluppo di qualche bolla di gas. Se non che, a questo riguardo, non possiamo tacere un fatto, occorsoci nei numerosissimi nostri esperimenti di cultura. In un tubo di agar a becco di flauto, in cui era stato deposto un piccolo frammento di nodulo della mucosa, enucleato, in una delle molteplici sedute, dalla narice destra dell' inferma *Spica*, si ebbe, dopo due giorni soli d'incubazione a 37°, nel liquido raccoltosi in fondo alla provetta, uno sviluppo così notevole di gas, che tutta la parte superiore di esso appariva come spumante, ed anche in seno dell'agar, sovratutto verso il fondo, non mancavano delle bolle (V. Tav. VI, fig. 1ª); frattanto negl' innesti successivi da questa cultura, che un isolamento in camera Petri ci dimostrò essere affatto pura, non fu più possibile ottenere lo sviluppo nemmanco di una sola bollicina minima di gas.

Il *brodo di carne peptonizzato* è anche un eccellente terreno di cultura pel microrganismo del rinoscleroma. Già dopo 16-18 ore, nel termostato a 37°, esso mostrasi uniformemente intorbidato, e quando le provette non sieno state punto agitate, sulla parete del tubo, in corrispondenza della superficie del liquido, quasi costantemente, si forma una specie di orlo o cercine bianchiccio, più o meno pronunziato, di una sostanza gelatinosa, bianco-opalescente che può occupare intorno intorno tutta la circonferenza del tubo o limitarsi a singole sezioni di esso, ed in quest'ultimo, caso che ha luogo peculiarmente quando il tubo è rimasto nella stufa in posizione obliqua, il cercine vedesi formato nel segmento corrispondente al lato più declive. Se la cultura ha già parecchi giorni di vita e non è stata mai presa dalla stufa, questa specie di orlo può trovarsi molto inspessito ed anche molto esteso, da coprire quasi tutta la superficie del liquido e talvolta esso si raddensa in una massa unica centrale, che sornuota sul liquido in forma di una goccia glutinosa; ma basta comunicare piccole scosse alla provetta perchè questa sostanza si disgreghi ed attraversando il liquido, come un precipitato fioccoso od a granuli minimi, si dissolva completamente. L' intorbidamento del liquido cresce con la maggiore età della cultura ed in quelle di più giorni si osserva un discreto deposito bianchiccio nel fondo delle provette. — Non ci fu dato mai sorprendere, nei tubi di brodo, sviluppo alcuno di gas.

Sul *siero di sangue umano, siero d' idrocele, siero di sangue di bue*, solidificati a becco di flauto od in cilindri, il bacillo del rinoscleroma si sviluppa anche molto bene e più rapidamente a 37° (già dopo 24 ore), che a 20°. Se l'innesto fu fatto a striscia, anche in questi mezzi nutritivi, del pari che in gelatina od in agar-agar, vedesi, dopo qualche giorno dall' innesto, nei tubi rimasti in posizione verticale, la colonia, sviluppatasi in forma di patina bianco-sporca, poco rilevata, umida e lucente, raccogliersi in fondo, con l' aspetto di una sostanza ai caratteri già più volte descritti.

Nel *siero d' idrocele liquido* lo sviluppo accade, ma lento e stentato.

Il microorganismo del rinoscleroma può facilmente coltivarsi anche sulle *patate*, sul *bianco* e sul *tuorlo d' uovo cotto*, nel *latte*.

Sulle *patate*, in tubi, lo sviluppo ha luogo in 24 o 48 ore, secondo che la temperatura della stufa era di 37° o di 20°, ed anche qui la colonia assume l'aspetto di una massa biancastra, ma sufficientemente rilevata, la quale, sulle colture più vecchie, diviene gradatamente più bruna. In fondo alle provette il poco liquido, che ordinariamente vi sta raccolto, diviene anch'esso liquido di coltura e si fa del pari denso e brunastro.

Sulle *uova cotte*, la colonia, già ben evidente dopo un giorno d'incubazione a 37°, non presenta caratteri speciali, sviluppandosi nel modo ordinario. Inoltre sulle uova, come sulle patate, non si ha formazione di gas.

Nel *latte* si ha sviluppo già dopo 20-24 ore a 37°, senza che si producano coaguli nel mezzo nutritivo.

Finalmente può aversi sviluppo anche nell' *urina*, dove, d'ordinario l' intorbidamento del liquido è appena visibile dopo due giorni d' incubazione a 37° e si conserva sempre poco pronunziato.

—

Osservando al microscopio una goccia pendente, preparata da cultura di rinoscleroma in brodo a 37°, dell' età anche di sole 24 ore, veggonsi degli elementi incolori, di forma varia, disseminati nel liquido ed immobili, circondati da una specie di alone ben percettibile, molto rifrangente la luce. Alcuni hanno forma rotonda, pressochè regolare, così da rassomigliare a grossi cocchi, altri una forma ovoide, come cocchi allungati o come bacilli corti e tozzi ad estremità arrotondate, altri finalmente hanno forma di bacilli alquanto più lunghi, conservando sempre la rotondità degli estremi; le loro dimensioni oscillano fra 1-3 μ di lunghezza e 0,4-0,5-0,8 di larghezza. Alcuni fra questi elementi stanno isolati, altri riuniti due a due, pigliando nettamente l' aspetto di un diplococco quando ciascuno di

essi sia piuttosto tondeggiante, e quello di bacilli più lunghi quando sieno invece due elementi allungati che si congiungono insieme: non mancano finalmente forme assai più lunghe, risultanti dalla unione di 3, 4 ed anche di 7, 8, o più elementi ancora, disposti in catena, da mostrarsi con l'aspetto di grossi e lunghi filamenti, ora diritti, ora ricurvi, ora flessuosi, ed ora talvolta piegati ad angolo. D'ordinario la linea di congiunzione de' varii elementi appare assai evidente, altra volta è una semplice strozzatura che la indica, in qualche caso non è possibile vedere distinzione di sorta.

Il rapporto numerico fra gli elementi isolati e quelli accoppiati od in catena è molto vario nei diversi preparati, anche se tratti da uno stesso terreno di cultura; ma in generale può dirsi che le forme più lunghe sogliono vedersi in maggior numero in culture più adulte, di qualche giorno di vita, e più facilmente nel brodo e nell'agar-agar, mentre in gelatina ed in patata abbondano le forme isolate, e fra queste le molto brevi in forma di cocchi. D'altronde s'intende molto agevolmente come i diversi mezzi nutritivi e le condizioni diverse imposte alla vita del microrganismo, a parte l'età varia delle culture, non possano non avere influenza alla produzione di leggiere modifiche, riguardanti, oltre che il diverso modo di aggrupparsi degli elementi, anche un po' le dimensioni e la forma di ciascuno di essi. Così, anche nei semplici preparati a fresco, i microrganismi appaiono più grossi e più rigonfi se coltivati in gelatina, piuttosto che in *agar-agar* od in siero di sangue, ed anche dalle culture in patate si ottengono forme piuttosto grosse e tozze. Ed in quanto all'età delle culture, nel brodo, spesso già dopo il 15° giorno, sempre nei preparati a fresco, la forma di ogni singolo elemento appare meno netta, i contorni meno distintamente disegnati, ed in gelatina, quando il preparato sia eseguito anche da una cultura di più giorni e dalla sostanza glutinosa, che si raccoglie in fondo alla provetta, esso appare costituito da una quantità innumerevole di minimi granuli refrangenti.

Nei preparati a secco, colorati, sono messe facilmente in evidenza le parti costitutive del microrganismo e si dimostra che quella specie di alone molto rifrangente la luce, già notato intorno a ciascun elemento nei preparati a goccia pendente, è proprio una capsula che circonda intorno intorno il microrganismo. I colori di anilina, specialmente il violetto di genziana ed il metilvioletto *6 B*, dànno le migliori colorazioni. Sia che si adoperino queste sostanze in soluzione alcoolica con lavaggi consecutivi in acqua, o che si adoperino in soluzione acquosa, riesce sempre possibile, insieme a numerosi bacilli colorati in toto, epperò grossi e tozzi, vederne altri con capsula bene distinta,

cioè a dire circondati da una zona chiara od assai leggermente colorata, circoscritta da una linea violetta, ben disegnata e precisa (Vedi Tav. IV, fig. 8). Se si fa il lavaggio in alcool assoluto, per quanto rapido, le capsule restano quasi costantemente scolorate.

Anche col liquido di Löffler possono ottenersi discreti preparati, ma è più difficile vedere in essi la distinzione della parte centrale del bacillo dalla capsula, come accade del pari con il bruno di Bismark, la vesuvina, l'eosina, la safranina.

Il metodo di Gram non dà buoni risultati: in ogni caso non colora le capsule.

Non è esatto, come si è da taluno asserito (1), che solo nei preparati eseguiti da culture sui terreni di nutrizione solidi, i bacilli appaiono capsulati, ed in quelli da sostrati liquidi non si veggono le capsule. Ottime preparazioni possono ottenersi da culture in brodo.

VI.

Influenza della temperatura, del disseccamento, della diversa reazione (acida, neutra od alcalina) dei terreni nutritivi e influenza delle sostanze parassiticide.

Tubi di brodo tenuti alla temperatura di 10°-12° non danno segno alcuno di sviluppo restando affatto limpidi, mentre invece a 15°-16° cominciano ad intorbidarsi ed a mostrare evidente la moltiplicazione del microrganismo, sebbene in modo alquanto lento e sempre dopo le 48 ore. Fra 37°-42° lo sviluppo ha luogo assai rapidamente ed in modo assai rigoglioso: già dopo 20 ore il liquido è manifestamente torbido. Ad una temperatura poi superiore ai 42°, fino ai 43°-45°, si ha nuovamente una moltiplicazione lenta e stentata e questa cessa completamente a 46°-48°. Ma nè la temperatura minima di 10° nè quella massima di 48° sono capaci di spegnere la vita del bacillo del rinoscleroma: esse ne arrestano solo temporaneamente le manifestazioni vitali. Tubi di brodo innestati e tenuti dieci, dodici, ed anche quindici giorni, alla temperatura di 10°, senza presentare accenno di sviluppo, trasportati alla temperatura di 37°, si son visti regolarmente intorbidare tra 20-22 ore; come del pari, tubi di brodo lasciati anche ventiquattro ore alla temperatura di 48°, e poi riportati nella stufa a 37° si sono mostrati dopo un giorno con sviluppo rigoglioso. La temperatura di 65°, mantenuta costante anche per un solo minuto primo, spegne la vita dei microrganismi, giacchè da una coltura in brodo bene sviluppata, esposta per il tempo indicato a 65°, non è possibile ottenere innesto positivo in altro tubo di brodo; la vita dei microrganismi è spenta

(1) Fraenkel: *Manuale di batteriologia*, trad. da F. Sanfelice. Torino, 1891, p. 273.

anche ad una temperatura alquanto inferiore (55°), ma a condizione che questa agisca più lungamente sulla cultura, per un tempo cioè a dire superiore alla mezz' ora.

—

Per studiare l' influenza del disseccamento, noi ci siamo serviti costantemente delle culture in brodo, come quelle che permettendo di distendere la cultura in strato uguale e sottilissimo sui vetrini copri-oggetto o sui pezzettini di carta bibula, previamente sterilizzati, erano al caso di escludere ogni possibilità di errore, derivante da maggiore o minore spessezza del frammento di cultura deposto per lo esperimento, nel caso fossero state prescelte culture sviluppate su mezzi solidi. Abbiamo potuto constatare che l' azione del disseccamento, in generale molto nociva alla vita di questi microrganismi, varia a seconda della temperatura dell'ambiente in cui esso accade, e può dirsi tanto meno nociva, quanto più bassa è la temperatura dell'ambiente, purchè questa naturalmente resti nei limiti compatibili con la vita dei microrganismi. Così p. e., alla temperatura di 15° può aversi riproduzione a capo di 24 ore, alla temperatura di 20° a capo di 18 ore, a quella di 37° a capo di 3 ore, ed a quella di 40° finalmente a capo di 1 ora e qualche minuto primo soltanto.

—

Nel brodo, al quale sia stata conservata la sua naturale acidità, malgrado lo sviluppo sia meno rigoglioso che in brodo neutro, esso ha costantemente luogo già dopo 20 ore a 37°, e dopo 46-48 ore a 20°. Abbiamo detto che è meno rigoglioso che in brodo neutro, ed infatti, paragonate tra loro culture in brodo con questa diversa reazione, è evidente in quello un maggiore intorbidamento. L' aggiunta di una goccia sola di acido lattico a parti uguali con acqua in 5 cc. di brodo neutro, non impedisce lo sviluppo, nè lo ritarda, accadendo anche in 20 ore a 37°: impedisce invece ogni sviluppo l' aggiunta di una seconda goccia, anzi questo grado di acidità basta anche a spegnere la vita del microrganismo. Maggiore invece è la resistenza che il bacillo del rinoscleroma oppone alla reazione alcalina del sostrato nutritivo. Abbiamo potuto ottenere lo sviluppo di esso già dopo 20 ore a 37°, anche dopo avere aggiunto, in soli 5 cc. di brodo, tre gocce di una soluzione satura di carbonato sodico, malgrado in queste condizioni, la moltiplicazione si vegga alquanto stentata.

—

Abbiamo voluto studiare l' azione di parecchie sostanze parassiticide sul bacillo del rinoscleroma e principalmente quella del sublimato corrosivo, dell' acido fenico, dell' acido salicilico, dell' acido borico, del-

l'acido timico, del solfo-fenato di zinco e del clorato di potassio, tutte in soluzione acquosa e a diverso titolo.

A tale scopo, ci siamo serviti di un metodo semplicissimo, abbiamo cioè aggiunto a tubi di brodo contenenti 5 cc. di coltura giovane in brodo altrettanta soluzione di sostanza parassiticida, bene agitando, e dopo un tempo vario dalla miscela eseguita si sono fatti da essa innesti in tubi di agar-agar, che sono stati trasportati nella stufa a 37°.

In tale modo si è visto, che aggiungendo a 5 cc. di coltura in brodo 5 cc. di una soluzione di sublimato corrosivo al mezzo per mille, dopo 10 minuti secondi, non è possibile ottenere innesto positivo, e giá dopo 5 minuti secondi soltanto, se la soluzione aggiunta è dell'uno per mille, mentre invece con una soluzione di uno su cinquemila, anche dopo un minuto primo, la vita dei microrganismi non si spegne, e con quello di uno su diecimila essi si mostrano capaci di riprodursi anche dopo un minuto primo e trenta secondi.

L'aggiunta di una soluzione di acido fenico all' 1 %, sempre a parti uguali con la coltura, non distrugge la vitalità dei bacilli nemmanco dopo un contatto di ventidue ore, mentre quella al 5 %, già dopo cinque secondi, dà risultato negativo negl' innesti successivi.

Poco energica si mostra l'azione dell'acido salicilico all' 1 ‰, nonchè quella dell'acido borico e del clorato di potassio, anche se nella proporzione del 5 %. Queste sostanze, nelle proporzioni indicate, riescono innocue anche dopo il contatto di ventiquattro ore.

Nè maggiormente attiva riesce la soluzione di solfofenato di zinco all' 1 %, essendo essa incapace dopo un tempo parimenti lungo ad impedire lo sviluppo negl' innesti presi dalla miscela eseguita.

Forte proprietà parassiticida possiede invece la soluzione di acido timico all' 1 ‰: dopo soli quindici minuti primi di contatto con pari quantità di coltura, questa si mostra completamente sterilizzata.

VII.

Esperimenti d'inoculazione

I nostri esperimenti d'inoculazione agli animali sono stati largamente ripetuti, sia col tessuto stesso del rinoscleroma, emulsionato in brodo od acqua sterile, sia con culture di ogni età e sviluppate in sostrati nutritivi diversi (brodo, gelatina, agar-agar). Gli animali sottoposti ad esperimento sono stati un cavallo, sei conigli di grandezza diversa, cinque cavie e cinque topi bianchi. Le inoculazioni vennero praticate sempre mediante la siringa Tursini, sterilizzata alla stufa a secco.

Il cavallo venne inoculato due volte con emulsione di tessuto, tolto agl' infermi *Spica* e *Graziano*, nei giorni 15 e 21 aprile 1891; due volte con culture in brodo dell'età di cinque a quindici giorni, nel 23 e 28 dello stesso mese; tre volte con culture giovani in agar-agar nel 3, 7 e 12 maggio, servendoci dell'acqua di condensazione diluita in acqua sterile, ed ora praticando la inoculazione nella spessezza delle narici, ora invece configgendo l'ago della siringa nel tessuto sotto-mucoso. La quantità di cultura inoculata fu varia, da $^1/_2$—2 c. c. per volta. — L'animale fu tenuto in osservazione per oltre cinque mesi, durante i quali non ci fu dato di scorgere mai la più lieve alterazione, nè in prossimità dei punti inoculati, nè a distanza: nessuna delle volte vi fu reazione infiammatoria sensibile che seguisse la inoculazione praticata.

Dei sei conigli, ne vennero inoculati due il giorno 19 marzo 1891 nel tessuto sottomucoso del naso, con emulsione in brodo preparata da noduli tolti di fresco dall'interno della cavità nasale all'inferma *Spica*; uno nella cavità pleurale, con cultura in brodo a 37°, dell'età di sei giorni, il 22 dello stesso mese; uno nel tessuto sottomucoso del naso, con acqua di condensazione di una cultura in agar-agar diluita in brodo sterile, il 25 marzo, ed un altro finalmente il 31 marzo nel connettivo sottacutaneo del dorso, con cultura in gelatina, diluita anche essa in brodo sterile. In questi due ultimi animali, trentacinque giorni dopo la prima inoculazione eseguita, fu praticata del pari inoculazione nella camera anteriore dell'occhio, in uno di essi con poche goccie di una cultura giovane in brodo, nell'altro con piccola quantità di cultura in gelatina, introdottavi, mediante il filo di platino, previa incisione lineare sul margine corneale superiore, procedendo sempre con le maggiori cure di asepsi. Un sesto coniglio, molto robusto, venne periodicamente sottoposto, ogni quattro giorni, per otto volte, ad inoculazioni nel naso, in punti diversi, con siringa ad ago piuttosto grosso e sempre con cultura in brodo a 37°, dell'età non maggiore di una settimana ed in quantità abbondante, allo scopo di vedere se questi ripetuti traumatismi sui tessuti del naso avessero potuto per avventura preparare al parassita un terreno opportuno al suo sviluppo. Durante le varie inoculazioni si ebbero frequentemente piccole emorragie dal naso. — Questi animali furono tenuti in osservazione per dodici mesi, rimanendo sempre nelle migliori condizioni di salute; uno solo tra essi, quello ripetutamente inoculato nel naso, fu trovato morto otto mesi dalla data dell' ultima inoculazione eseguita, ma senza che la sezione dell' animale presentasse nulla d'importante. De' due inoculati nella camera anteriore dell' occhio, quello inoculato con cultura in brodo ebbe fenomeni infiammatorii locali appena percettibili, e già al

terzo giorno l'occhio si presentava affatto normale, e l'altro inoculato con cultura in gelatina ebbe temporaneo intorbidamento della cornea, che non tardò anch'essa a dileguarsi.

Nelle cinque cavie gli esperimenti d'inoculazione vennero eseguiti due volte nella cavirà pleurica con mezzo cc. di cultura giovane in brodo (24 e 28 aprile 1891), una volta nella cavità peritoneale, anche con cultura in brodo e nella stessa quantità (28 aprile) e due volte ancora nelle cavità nasali (24 e 30 aprile), previe lesioni multiple della mucosa. Tre cavie fra esse furono contemporaneamente sottoposte ad inoculazioni nella camera anteriore di ambedue gli occhi, e, precisamente come fu fatto per i conigli, il materiale d'innesto venne preso da cultura in brodo e da cultura in gelatina. Nessuno tra questi animali presentò fatti degni di speciale menzione. Le inoculazioni negli occhi furono costantemente seguite da fenomeni infiammatorii assai leggieri, in alcuni limitati a semplice iperemia pericorneale, molto fuggevole, in altri (in tre occhi soltanto) vi fu anche leggiero intorbidamento corneale, anch'esso di qualche giorno solo di durata. Le cavie, come i conigli, sono rimasti per un periodo sufficientemente lungo in osservazione (poco più di undici mesi).

Risultato ugualmente negativo noi avemmo a constatare nelle nostre inoculazioni ai topi bianchi, nei quali la cultura in brodo, quella in agar, quella in gelatina e su siero di sangue di bue, (queste ultime diluite in brodo sterile) rimasero affatto inattive, sebbene deposte in discreta quantità (fino a mezzo centimetro cubico) nel cavo pleurico, nel cavo peritoneale e nel connettivo sottocutaneo dell'addome e nel periodo di loro maggiore attività di sviluppo.

Riassumendo, nei nostri tentativi molteplici d'inoculazione agli animali, malgrado avessimo avuto cura di metterci nelle migliori condizioni di sperimentazione, oltre che non ci fu mai dato di riprodurre una lesione, che ricordasse lo scleroma dell'uomo, non ci fu possibile nemmanco di notare azione patologica manifesta del microrganismo, nè sui tessuti in mezzo ai quali esso venne deposto, nè sul generale dell'organismo. Eguale risultato negativo fu già segnalato da altri sperimentatori: Frisch, Maiocchi, Kaposi, Mibelli, Zagari, Dittrich. Il Maiocchi, che ha praticato inoculazioni anche sui cavalli, e, come noi, sia nel tessuto sottomucoso del naso che nel tessuto stesso delle narici, potè ottenere talvolta nel sito dell'inoculazione un nodulo duro, dal quale, anche tre o quattro giorni dopo la inoculazione, si potevano trarre culture del bacillo del rinoscleroma, ma il nodulo non tardava a scomparire.

Tutti questi risultati negativi certamente si ha il debito di confes-

sare, ma, a nostro modo di vedere, non bisogna per essi sconoscere o negare l'importanza di alcuni risultati, che hanno un certo valore positivo, prodottisi nelle mani di qualche sperimentatore più fortunato, o concludere un po' troppo alla leggiera che, se talvolta un'azione patogena fu negli animali dai microrganismi del rinoscleroma provocata, in questi casi dovette esservi errore ed assai probabilmente la inoculazione fu praticata con microrganismi estranei al rinoscleroma. Nulla di più pericoloso in fatto di scienze sperimentali che il dare adito a preconcetti, e il dimenticare che solo dal moltiplicarsi delle esperienze nelle condizioni più varie e dall'esame spregiudicato di esse, può attendersi il progredire di qualche problema scientifico. Un risultato certamente degno di ogni considerazione è quello ottenuto da A. Pawlowsky e comunicato già nell'agosto del 1890 al decimo Congresso internazionale di medicina a Berlino. Questo autore avrebbe constatato che i tessuti animali possono reagire ai microrganismi del rinoscleroma con fenomeni di fagocitosi e con la produzione di un processo lento di granulazione, nel quale si possono scoprire grandi cellule epitelioidi vacuolizzate, e, ciò che è più importante ancora, numerosi *corpi ialini*, che formano nota essenziale e caratteristica del rinoscleroma (1).

VIII.

Studio comparativo delle proprietà biologiche del microrganismo del rinoscleroma e del pneumobacillo di Friedlaender.

Nel fare lo studio delle proprietà biologiche del microrganismo del rinoscleroma, noi abbiamo creduto utile procedere comparativamente a quello delle proprietà biologiche del pneumo-bacillo del Friedlaender, per porci in grado di giudicare se veramente i due microrganismi possano venire fra loro identificati, come qualche autore ha

(1) Questo nostro lavoro era completato ed in via di pubblicazione, quando ci fu dato leggere un articolo di Stepanow: *Zur Aetiologie des Scleroms*, in « Monatschrift für Ohrenheilkunde », Berlin, Januar, 1893, N. 1, nel quale l'autore riferisce con dettaglio il risultato di numerose inoculazioni da lui eseguite nella camera anteriore degli occhi di giovani cavie (ben 64 occhi), con culture di rinoscleroma. Anch'egli ebbe nel massimo numero de' casi, in circa $^3/_4$ del numero totale degli occhi inoculati, risultato affatto negativo, in altri la penetrazione di microorganismi piogeni, che disturbarono il regolare andamento della eseguita inoculazione, ma ben cinque volte gli fu dato di ottenere la produzione di un tessuto neoformato, riccamente vascolarizzato, un vero granuloma, che all'esame istologico, batterioscopico e culturale avrebbe presentato, nel modo più dimostrativo, le proprietà caratteristiche dello scleroma dell'uomo.

sostenuto o se invece sia possibile sorprendere fra essi alcune note differenziali degne di essere segnalate. Ed affinchè il nostro studio, sotto questo punto di vista, avesse acquistato maggior valore, noi abbiamo avuto cura di allargarne, per quanto ci era possibile, i confini, estendendo le nostre ricerche comparative a culture di rinoscleroma e di pneumobacillo ricavate da infermi diversi od anche dagli stessi infermi, ma in tempo diverso. Così oltre le culture da noi direttamente ottenute nei nostri casi, abbiamo posto a profitto altre quattro diverse culture di rinoscleroma, favoriteci dalla cortesia di colleghi ed amici (una fra queste apparteneva al chiarissimo prof. Armanni, una all' amico dott. Zagari, una al dott. Manfredi, l'altra finalmente al dott. Tria: le due ultime ricavate in tempo diverso da due degl'infermi nostri medesimi, *Braccio* e *Camassa*). E per le culture del Friedlaender, ce ne favorirono due le stesso prof. Armanni, una Zagari, una Manfredi, ed un' altra l'amico e collega dott. Pansini. Se a tutte queste si aggiunge ancora una cultura di rinoscleroma, da noi isolata da un frammento di tessuto favoritoci dal prof. Massei, tolto ad un' inferma, che da molti anni trovasi sotto la sua osservazione, con rinoscleroma circoscritto al naso, risulta come il nostro studio comparativo fra le proprietà biologiche del bacillo di rinoscleroma e del pneumo-bacillo sia stato esteso a ben otto culture del primo e cinque del secondo. S' intende da sè come in questo nostro studio comparativo, noi ci fossimo studiati di mettere sempre, il più scrupolosamente che ci fosse dato, entrambi i microrganismi nelle medesime condizioni di temperatura, umidità, luce, qualità di sostrati nutritivi, ecc.

Abbiamo avuto agio così di convincerci che il bacillo del rinoscleroma non può assolutamente identificarsi col bacillo del Friedlaender (1), sebbene vi sieno tra essi punti di contatto molteplici, i quali potrebbero menare ad una conclusione contraria, per poco non si proceda ad un esame rigoroso e metodico.

---

(1) A questa conclusione noi eravamo pervenuti già da tempo e nell'agosto 1891, quando avemmo l'onore di presentare nelle sue linee principali il nostro lavoro al XIV Congresso dell'Associazione Medica Italiana, tenutosi in Siena, furono riassunte le molteplici ricerche, che ci avevano indotto in tale convincimento. Siamo stati lieti più tardi di apprendere che Paltauf, in un ultimo suo lavoro sul rinoscleroma, è giunto alla stessa conclusione e sopra le stesse basi di sperimentazione. In quello stesso lavoro Paltauf si accorda anche perfettamente col nostro modo di vedere intorno alle principali questioni cliniche, che si agitano su questa malattia e peculiarmente sul possibile sviluppo primitivo di essa in qualunque sezione della mucosa delle vie aeree superiori. (R. Paltauf, *zur Aetiologie des Skleroms des Rachens, des Kehlkopfes, der Luftröhre und der Nase* (Rhinosckleroma) « Wiener. Klin Wochenschr », 1891, N. 52 und 53, 1892, N. 1 und 2.)

Già nelle culture le note differenziali tra i due microrganismi sono varie, e, se è vero che ciascuna di queste, isolatamente presa, può non avere gran valore, collettivamente considerate è impossibile sconoscerne l'importanza.

1. Frequentemente, e sovratutto in gelatina, le singole colonie di pneumobacillo assumono uno sviluppo più rigoglioso di quello che accade delle colonie di rinoscleroma, raggiungono un'ampiezza ed una spessezza maggiore e, con una parola sola, si direbbero meglio nutrite.

2. Forse già per il loro maggiore sviluppo e per la loro maggiore spessezza, le colonie di pneumobacillo in gelatina sono pochissimo trasparenti ed assumono un colorito decisamente bianco-porcellaneo, mentre le colonie di rinoscleroma molto spesso restano discretamente trasparenti e più grigiastre. Sotto questo punto di vista le nostre osservazioni concordano con quelle del Dittrich. Noi rassomiglieremmo volentieri, sulle lastre di gelatina, le colonie di pneumobacillo a gocciole di cera, e quelle di rinoscleroma invece a gocciole di paraffina. In alcuni casi la trasparenza delle colonie di rinoscleroma è così grande che la si direbbe uguale a quella di gocciole di grasso. — Non bisogna nascondere però che talvolta queste differenze di colorito e di trasparenza sono tanto lievi da essere difficilmente apprezzabili, ma bisogna affermare d'altro canto che giammai ci fu dato di constatare l'inverso, nelle colonie del Friedlaender, cioè a dire, maggiore trasparenza che in quelle di rinoscleroma.

3. Le prime hanno vita più duratura delle seconde. Noi abbiamo potuto assai spesso conservare lastre di gelatina per oltre 3 mesi, nelle quali le colonie del Friedlaender si tenevano ancora molto evidenti e ben nutrite, mentre quelle di rinoscleroma d'ordinario assai prima lasciano appena intravedere traccia di sè.

4. Appunto per la maggiore densità e compattezza della colonia del Friedlaender, negli innesti a striscia su gelatina, quella specie di nastro che si sviluppa può nella sua parte centrale acquistare tanto rilievo ed emanare da essa propaggini tanto evidenti nelle parti periferiche, da pigliare nell'insieme l'aspetto come di un tentacolo di mollusco (Vedi Tav. VI, Fig. 6ª).

5. Nelle vecchie culture in gelatina, sovratutto in quelle per infissione, è possibile distinguere quelle di pneumo-bacillo da quelle di rinoscleroma: nelle prime la gelatina va acquistando un colorito speciale, che ricorda quello del vino di Marsala piuttosto carico, ciò che non si produce nelle seconde.

6. L'uno e l'altro microrganismo possono svilupparsi in mezzi acidi (brodo e gelatina acidi), ma la resistenza del Friedlaender alla

acidità del mezzo nutritivo è indubbiamente superiore alla resistenza opposta dal bacillo del rinoscleroma.

7. Il latte, che è buon mezzo nutritivo per entrambi, coagula per opera del FRIEDLAENDER, e resta liquido invece nelle culture con rinoscleroma.

8. Importante come criterio differenziale è lo studio dello sviluppo di gas, di cui questi due microrganismi sono capaci, studio che va fatto sia nei mezzi nutritivi solidi che liquidi.

a) è noto che *di regola*, in una cultura per infissione del bacillo di FRIEDLAENDER in gelatina od in agar, fin dal 3° o 4° giorno si ha lo sviluppo di numerose bolle di gas nella spessessa del mezzo nutritivo, sia in vicinanza della colonia che a distanza (Vedi Tav. VI, Fig. 5ª), mentre è *di regola* invece che questo sviluppo di gas manca nelle provette di rinoscleroma innestate per infissione. Anche quando in queste qualche bolla di gas eccezionalmente debba prodursi, essa, come abbiamo già innanzi detto, si lascia lungamente aspettare e la si vede sviluppare quando la gelatina, poniamo, è divenuta antica, molto prosciugata, cosicchè la superficie del cilindro nutritivo, piuttosto che piana vedesi già fortemente concava. Ed anche in questo caso, piuttostochè una bolla rotondeggiante si produce una bolla fortemente ellissoidale da rassomigliare molto ad uno spacco della gela fina (Vedi Tav. VI, Fig. 3ª), somiglianza che diviene anche maggiore quando lo sviluppo del gas ha luogo in prossimità della testa della colonia, che è il fatto più ordinario, e la gelatina, in corrispondenza di essa, per breve altezza, si fende in due metà.

b) Se le culture, che si vanno comparativamente studiando, sono tatte in brodo e tenute nel termostato a 20°, nei tubi innestati col bacillo di FRIEDLAENDER, nel secondo e terzo giorno, facilmente si riesce a sorprendere lo sprigionarsi di numerose bollicine minime di gas, perfettamente come per un liquido in fermentazione, ciò che non accade nei tubi contenenti la cultura del rinoscleroma. Il fenomeno è più evidente quando si scuotano leggermente le provette.

c) Ancora più notevole è lo svolgimento di bollicine di gas nei tubi con cultura di pneumobacillo in brodo con zucchero d'uva e carbonato di calce e già fin dopo il 1° giorno di sviluppo. Nello stesso sostrato liquido di cultura anche nei tubi innestati con rinoscleroma, si producono delle bollicine di gas, ma molto meno numerose e la trasformazione dello zucchero in questi ha luogo assai incompletamente, a differenza dei primi, dove, in un numero di giorni alquanto variabile, non si trova più traccia di zucchero.

9. Importantissime anche sono le note differenziali che si desu-

mono dallo studio al microscopio delle colonie nelle camere del PETRI o dello SCHREIBER, accompagnandole in tutta la loro vita, dall'inizio del loro sviluppo al loro esaurirsi. Nelle colonie del rinoscleroma, all'aspetto omogeneo dei primi giorni, non tarda a succedere quell'aspetto vario, già innanzi descritto, dovuto alla separazione della sostanza costitutiva la colonia, in una parte più densa, sospesa e nuotante in una parte più liquida, il che non ha luogo nelle colonie del FRIEDLAENDER, le quali conservano sempre la stessa omogeneità e compattezza, anche in un periodo molto inoltrato di loro esistenza; in quelle molto antiche, dell'età di 2-3 mesi, per esempio, è solo possibile talora scorgervi, ed in modo assai indistinto, un accenno a divisione, in forma di zone concentriche. (Vedi Tav. VI, Fig. 9ª e 12ª.) Molto eccezionalmente, in qualche singola colonia, fra quelle molto numerose di una camera PETRI, è dato vedere una parziale ed incompleta modificazione nella omogeneità di essa, ed il prodursi, per esempio, di alcune strie più chiare separate da spazii più scuri, assumendo così la colonia, in qualche tratto solo di essa, un aspetto come raggiato, ciò che si rileva dalla Fig. 13ª della Tav. VI, dove è riprodotta appunto una colonia di FRIEDLAENDER dell'età di dieci giorni, con questo speciale aspetto; ma il fenomeno accade assai raramente ed in maniera molto circoscritta.

10. Nei tentativi d'inoculazione agli animali, le culture del rinoscleroma, nelle nostre mani, si sono mostrate costantemente innocue, come abbiamo detto innanzi, mentre quelle del FRIEDLAENDER, nelle cavie e nei topi, sovratutto se di recente data, hanno destato fatti d'infiammazione pleurica con produzione di essudato e spesso la morte degli animali.

detta ad evitare inquinamenti, s'intende agevolmente come noi fossimo condotti a pensare che il bacillo del rinoscleroma debba avere il sopravvento sopra altri microrganismi e sarebbe stato importante studiare i fenomeni di concorrenza vitale fra esso e lo streptococco dell'eresipela, non certamente allo scopo di venire ad un risultato pratico di batterioterapia (chè a nessuno verrebbe in mente di voler guarire l'eresipela con la inoculazione dei bacilli del rinoscleroma o dei loro prodotti), ma pel modesto desiderio di scovrire possibilmente la ragione scientifica della non coincidenza in sito dei due processi morbosi.

Lo studio di questi fenomeni di concorrenza vitale fra i due microrganismi e dell'attenuazione o meno di uno di essi in presenza dell'altro è stato largamente compiuto nei diversi sostrati nutritivi, praticando in vario modo culture miste ed osservando poi queste sia nelle loro modalità morfologiche che nel modo di agire sull'organismo vivente, comparativamente alle colture pure.

Non è a dire come in tutto il corso delle nostre esperienze si sia avuto speciale cura di porre sempre nelle identiche condizioni di temperatura, luce, qualità di terreno nutritivo, ecc., le varie culture, sia quelle pure, che ci servivano di controllo, sia quelle miste, nelle quali si andavano studiando i fenomeni dell'attenuazione; come del pari gli animali di controllo sono stati sempre scelti il più possibilmente uguali per grandezza, peso ed età a quelli destinati a subire la inoculazione di materiale attenuato e posti nelle stesse condizioni di vita (ambiente, alimentazione, ecc.).

Ogni operazione è stata condotta secondo le norme della più rigorosa tecnica batteriologica e le inoculazioni agli animali eseguite sempre con siringa Tursini esattamente graduata, capace di misurare con la più grande precisione la quantità di liquido di cultura inoculata, che naturalmente doveva essere sempre identica negli animali di controllo ed in quelli che erano adibiti allo studio dell'attenuazione.

La coltura di rinoscleroma, di cui ci siamo serviti per questo studio, è stata quella isolata dalla prima delle nostre inferme, la *Spica*, e la cultura di eresipela prescelta era stata da noi medesimi di fresco ottenuta da un infermo della nostra Clinica, affetto da lupus ulcerante del volto e dell'arto inferiore destro, il quale fu colpito alla coscia da una eresipela delle più tipiche.

Diciamo fin da ora che dalle nostre ricerche siamo venuti nella conclusione che il bacillo del rinoscleroma vince in concorrenza vitale lo streptococco dell'eresipela e può attenuarne la virulenza.

IX.

Esperienze sulla concorrenza vitale fra il bacillo del rinoscleroma e lo streptococco dell'eresipèla.

Da nessun autore, per quanto è a nostra conoscenza, fu registrato che un infermo di rinoscleroma abbia avuto mai a soffrire, nel lungo svolgersi dell'affezione, eresipela del naso, o per lo meno tutte le storie cliniche di rinoscleroma che ci fu dato leggere, minutamente redatte, non accennano allo intervento di tale complicazione.

Questo fatto ci è sembrato veramente degno di studio, giudicando che l'eresipela avrebbe dovuto vedersi invece insorgere frequente nel corso del rinoscleroma per ragioni molteplici, sia che si guardi alla sede dell'affezione, che può dirsi prediletta per l'eresipela ed alla struttura del tessuto neoformato, ricco di linfatici, epperò propizio all'attecchire di essa, sia che si pensi d'altro canto alle numerose e facili porte d'entrata lasciate aperte dalla naturale evoluzione del processo rinoscleromatoso fin dal suo esordire (corizza da rinoscleroma) e più tardi artificialmente prodotte dal chirurgo nelle ripetute ablazioni delle masse neoformate dalle cavità nasali e spesso trascurando il necessario rigore di asepsi ed antisepsi.

Se a questo si aggiunga la considerazione che molto frequentemente ci fu possibile, nelle numerose nostre ricerche, di ottenere pura di primo acchito la coltura del bacillo del rinoscleroma, anche quando si trascuravano a bello studio le regole che la batteriologia

A) Sostrati nutritivi solidi.

a) Abbiamo voluto cominciare dall'indagare se i due microrganismi fossero stati capaci di spiegare l'uno sull'altro qualche influenza di vicinanza ed a questo scopo da una coltura giovane di rinoscleroma in brodo, a 37°, di 48 ore, abbiamo con filo di platino disegnata una lunga striscia centrale sulla superficie della gelatina, consolidata a becco di flauto, in provette sufficientemente ampie e lateralmente a questa, tanto a destra che a sinistra, in direzione parallela, alla distanza di un paio di millimetri fra loro, tre linee col filo di platino bagnato in una cultura di eresipela in brodo a 37°, di pari data della precedente. In altri tubi, sempre sulla superficie della gelatina, le linee parallele di rinoscleroma e di eresipela si sono disegnate in modo alterno, anche alla medesima distanza. Contemporaneamente s'innestavano per strisciamento tubi di controllo con solo rinoscleroma ed altri con sola eresipela. Tutte le provette, così preparate, venivano riposte nel termostato a 20°.

Si è costantemente visto, ad occhio nudo come al microscopio (Zeiss, obb. a_2, oc 2), che le singole colonie di eresipela assumono uguale sviluppo, tanto in corrispondenza delle linee più lontane che in quelle più prossime alla linea centrale disegnata da coltura di rinoscleroma ed anche in corrispondenza delle linee alternantisi, dimostrando così che esse non risentono punto influenza di vicinanza. Se non che, un fatto a segnalare è il seguente: siccome il rinoscleroma ha uno sviluppo più rapido e più rigoglioso dell'eresipela, accade che le strisce di rinoscleroma, gradatamente allargandosi, raggiungono quelle dell'eresipela che loro sono più prossime e le sorpassano ricovrendole. Ed allora, dopo qualche giorno, guardando la gelatina per trasparenza, si può vedere che le colonie di eresipela sepolte da quelle di rinoscleroma si sono in certa guisa arrestate nel loro ulteriore sviluppo, rimanendo evidentemente di dimensioni inferiori a quelle raggiunte dalle colonie di eresipela rimaste libere. Inoltre, nelle provette tenute nel termostato in posizione verticale ed anche meglio in quelle poste verticalmente dopo che erano rimaste alcuni giorni in posizione orizzontale, avvenendo, come di consueto, il fenomeno della discesa della colonia di rinoscleroma nel fondo delle provette, questa trasporta seco alcuni elementi dell'eresipela, i quali, esaminando a fresco (Zeiss, obb. F, oc 3) un po' di quella sostanza glutinosa, veggonsi scarsi ed in forma di brevi catenule disseminate fra i numerosi elementi del rinoscleroma.

b) Ad ottenere un contatto alquanto più intimo fra i due microrganismi, furono innestati alcuni tubi di gelatina fusa, ciascuno con un occhiello di coltura di rinoscleroma in brodo a 37°, di 48 ore e subito dopo con un occhiello di cultura di eresipela, allevata pure in brodo, alla stessa temperatura e di pari data, praticando successivamente da essi l'isolamento in camere Petri, con il metodo comune di Koch.

Sia nelle camere di primo isolamento che in quelle di secondo (in quelle di terzo mancando talvolta lo sviluppo di colonie od essendo scarsissime) studiate comparativamente alle camere Petri di controllo, state preparate allo stesso modo ma con solo rinoscleroma o sola eresipela, non si hanno a notare fatti degni di speciale menzione; nelle une come nelle altre, le colonie di rinoscleroma si sviluppano alquanto più precocemente di quelle dell'eresipela ed in numero discretamente preponderante.

c) Maggiore intimità di contatto cercammo di ottenere innestando per infissione alcuni tubi di gelatina solidificata in cilindro, prima con coltura di rinoscleroma e immediatamente dopo con coltura di eresipela, studiandoci di far seguire al filo di platino, per quanto ci era possibile, la medesima via in entrambi gli innesti. Non mancammo di preparare tubi di controllo, anche per infissione con solo rinoscleroma ed altri con sola eresipela. Tutti gli innesti eseguiti furono presi da colture in brodo, fatte sviluppare a 37° e della età di due giorni.

Nei tubi in cui meglio si raggiunse lo scopo del doppio innesto *nello stesso tramite*, la preponderanza di sviluppo del rinoscleroma sull'eresipela è evidente: la cultura mista assume l'aspetto caratteristico a chiodo delle colture pure di rinoscleroma, nello stesso periodo di tempo e senza differenza morfologica di sorta con queste. All'esame microscopico in goccia pendente (Zeiss, obb. F, oc 3), diluendo un po' della coltura in una goccia di brodo od acqua sterile, si riscontrano molto scarsi gli elementi dell'eresipela e sempre in catenule brevi, in mezzo ad un numero straordinario di elementi del rinoscleroma perfettamente bene sviluppati.

B) Sostrati nutritivi liquidi.

Sono quelli che naturalmente si prestano assai meglio a realizzare il contatto più intimo possibile fra due microrganismi e studiarne con maggiore agevolezza e precisione i fenomeni di concorrenza vitale.

Anche in essi le condizioni di sperimentazione furono in varia guisa modificate:

a) In tubi di brodo sterile furono innestati tanto l'eresipela che il rinoscleroma in uguale proporzione (un occhiello solo, da rispettive colture in brodo a 37°, di giovane età), nello stesso tempo che se ne innestavano altri con pari quantità di sola coltura di eresipela o di sola coltura di rinoscleroma, questi ultimi destinati a permettere i necessarii esami di controllo. Tanto dei primi che dei secondi alcuni erano posti nel termostato a 37°, altri invece nella stufa a 20°.

Se non che, già prima di riporre i tubi nelle incubatrici, si ebbe cura di prelevare da ciascuno di essi, dopo di averli bene agitati, così da ottenere nel liquido la perfetta distribuzione dei germi introdottivi, una goccia di brodo mediante il filo di platino ad ansa, la quale veniva deposta sopra vetrini covrioggetto, previamente sterilizzati a 150°, e questi fissati pei margini, intorno intorno, con geolina, su vetrini portaoggetto forniti di piccola cella per lo studio delle gocce pendenti. Si aveva così la opportunità di seguire al microscopio, con osservazioni metodicamente ripetute, tutti i fenomeni che si sarebbero andati svolgendo nelle gocce innestate con ambedue i microrganismi, comparativamente a quelle innestate con uno di essi soltanto.

Nelle gocce miste infatti è dato notare che gli elementi del rinoscleroma sono i primi a comparire nel campo microscopico ed hanno uno sviluppo rigoglioso; quelli dell'eresipela si mostrano invece più tardi e solo eccezionalmente lasciano qua e là vedere qualche lunga catena e queste a loro volta d'ordinario scompaiono più o meno presto, residuandone soltanto catenule brevissime e sempre in numero scarso rispetto agli elementi del rinoscleroma.

Nell' esame poi dei tubi, preparati nella maniera sopradescritta, si nota quanto segue:

In primo luogo, quelli contenenti la coltura mista, già dopo 16-18 ore si mostrano uniformemente intorbidati e, se il liquido non viene agitato, in corrispondenza della superficie di esso e addossato alla parete del tubo suole formarsi, precisamente come nei tubi con cultura pura di rinoscleroma, quella specie di cercine od orlo bianchiccio di una sostanza bianco-opalescente, quasi gelatinosa. Inoltre, pur continuando a tenere i tubi in riposo, il liquido resta sempre e costantemente torbido in tutti i suoi strati e non piglia mai l'aspetto di quello con cultura pura di eresipela, il quale, già nel secondo giorno, da torbido che era, suole divenire affatto limpido in tutta la sua altezza, presentando solo nel fondo della provetta un discreto deposito gialliccio, quasi con aspetto membranaceo.

All' esame microscopico poi, nei tubi a cultura mista, è sempre dato di constatare, spesso già dopo dodici ore dall' innesto, sovratutto in quelli tenuti nella stufa a 37°, lo sviluppo degli elementi caratteristici del rinoscleroma straordinariamente numerosi. Gli elementi dell' eresipela si sviluppano invece con alquanto ritardo, in numero sempre inferiore a quelli delle culture pure, e di regola sotto forma di catenule brevi. Con altre parole, nei tubi si ripetono perfettamente gli stessi fenomeni osservati nelle gocce pendenti. Il ritardo nello sviluppo degli streptococchi dell' eresipela rispetto ai bacilli del rinoscleroma ed il predominio delle forme brevi è anche maggiore e più evidente nei tubi lasciati alla temperatura di 20°. A parte l' esame microscopico, le lastre d' isolamento, preparate dai singoli tubi nella maniera ordinaria, costituiscono un mezzo prezioso per dimostrare sia la precocità di sviluppo che la preponderanza di numero dei bacilli del rinoscleroma sugli streptococchi dell' eresipela nelle culture miste, comparativamente studiate a quelle di puro rinoscleroma e di pura eresipela, tenute nelle identiche condizioni.

In un periodo di tempo, più o meno lungo, che non è facilmente nè esattamente determinabile, spesso variando da tubo a tubo senza che noi fossimo in grado di stabilirne le cagioni, nella maggioranza dei casi, gli streptococchi dell' eresipela diventano sempre meno numerosi nelle colture miste e le catenule più brevi e più meschine, molte di esse perdendo contemporaneamente il potere di riprodursi. Ciò risulta evidente nelle lastre d' isolamento ed anche nei passaggi in nuovi tubi di brodo, nei quali le probabilità di uno sviluppo discreto degli streptococchi insieme ai bacilli del rinoscleroma, costantemente numerosi, d' ordinario diminuiscono con l' invecchiare delle colture miste originali.

Non è superfluo avvertire che è indispensabile di agitare bene i tubi contenenti le colture miste, sempre che si voglia procedere ad un' osservazione microscopica, o si voglia prelevare da essi del materiale per innesti successivi od anche per inoculazioni ad animali, affinchè si possa essere sicuri che i microrganismi sieno equabilmente distribuiti nel liquido di coltura. Quando le colture miste sono in riposo, può ritenersi che il bacillo del rinoscleroma trovasi egualmente diffuso in tutti gli strati del liquido, mentre gli elementi dell' eresipela si trovano quasi esclusivamente negli strati inferiori e sul fondo delle provette. Cosa facile a dimostrarsi se si proceda ad esami comparativi di piccole porzioni del liquido, aspirate separatamente con pipetta sterile dalla parte superiore e dalla inferiore della colonna liquida, esami comparativi fatti sia con la semplice osservazione microscopica che con lastre d' isolamento.

Per ciò che riguarda poi le modificazioni del potere patogeno nelle colture miste, si nota che lo streptococco dell' eresipela, obbligato a vivere insieme al bacillo del rinoscleroma nello stesso brodo nutritivo, d' ordinario mostra, fin dai primi giorni, un' attenuazione della sua virulenza, più o meno spiccata. Nei conigli piuttosto piccoli, la inoculazione di colture miste (un quarto a mezzo centimetro cubico) al padiglione dell' orecchio è capace di produrre semplicemente dei fenomeni eresipelatosi nelle vicinanze del sito della inoculazione eseguita, della durata di qualche giorno, quando invece, negli animali di controllo, la inoculazione di eguale quantità di coltura pura di streptococco è capace d' indurne la morte. — L' attenuazione della virulenza suole essere maggiore con la maggiore età delle colture e può giungere alla completa abolizione di essa. Abbiamo visto conigli rimasti assolutamente immuni da ogni sintoma morboso dopo la inoculazione al padiglione dell' orecchio di coltura mista, in quantità varia e dell' età di molti giorni (non è possibile indicare con esattezza il numero di giorni richiesti per l' abolizione della virulenza, dimostratosi variabilissimo nei nostri numerosi esperimenti), mentre le colture pure di streptococco, in pari quantità e di pari data, davano esempi di eresipela ambulatoria dei più spiccati.

b) Risultati morfologici e biologici, molto analoghi a quelli osservati nelle colture miste preparate nel modo anzidetto, è dato notare quando in tubi sterili vuoti sieno mescolate quantità uguali (due centimetri cubici, p. es.), di coltura di eresipela e di coltura di rinoscleroma in brodo. In questi tubi, comparativamente studiati a quelli di controllo, può vedersi che gli elementi dell' eresipela vanno già dopo qualche giorno diminuendo in numero, facendosi più brevi ed attenuandosi nella loro virulenza, quasi sempre parallelamente all' età delle colture medesime, e ciò sia nei tubi tenuti alla temperatura di 37° che in quelli conservati a 20°.

c) Altro modo di variare l' esperimento nello studio della concorrenza vitale dei due microrganismi in un sostrato liquido è stato il seguente: in più tubi di colture di eresipela giovane e virulenta, sviluppata a 37°, si è trasportato, per ciascuno, un occhiello di coltura giovane di rinoscleroma, presa ugualmente dalla stufa a 37°, riponendo poi alcuni di essi a questa medesima temperatura, ed altri invece a 20°.

Si è visto che il bacillo del rinoscleroma, trasportato nelle culture pure di eresipela vi si sviluppa abbastanza rapidamente; che non tarda molto a divenirvi preponderante; che gli streptococchi dell' eresipela vanno d' ordinario progressivamente diminuendo in numero e facen-

dosi più brevi. A 20° meglio ancora che a 37°. — La virulenza dell' eresipela si attenua e può perfino talora abolirsi, come ci hanno dimostrato nei conigli le inoculazioni delle colture in diversa età.

d) Se s' inverte lo esperimento e si trasporta in tubi di colture giovani di rinoscleroma in brodo un occhiello di coltura in brodo di eresipela anche giovane e virulenta, tenendo contemporaneamente in osservazione i tubi di controllo (tubi di semplice brodo nutritivo, innestato con eguale occhiello di eresipela) e tanto a 37° che a 20°, si osserva come, sovratutto nei tubi lasciati a temperatura più bassa, gli streptococchi si riproducono con lentezza, in scarso numero e mostrando una vegetazione stentata. La inoculazione ai conigli o dà risultato negativo o risveglia nel punto dove la inoculazione è stata eseguita qualche fenomeno eresipelatoso fugace.

Qualche volta, sebbene piuttosto raramente, l' eresipela non si sviluppa punto nei tubi con coltura di rinoscleroma, come lo dimostrano i ripetuti esami microscopici e le lastre d' isolamento, pur essendo sicuri di averla innestata.

Ci è sembrato finalmente utile constatare se il bacillo del rinoscleroma spiega sullo streptococco dell' eresipela un' azione deleterea diretta od invece questa sia dovuta piuttosto ai prodotti della sua attività vitale, ed a tale scopo abbiamo sterilizzato, mediante sterilizzazione discontinua, a 100°, alcuni tubi di cultura di rinoscleroma di età diversa (da alcuni giorni a due mesi), e poi fatto innesto in essi di coltura di eresipela, preparando contemporaneamente tubi di controllo per gli esami comparativi e riponendo i tubi parte alla temperatura di 37°, parte a quella di 20°.

Abbiamo notato che lo streptococco dell' eresipela, posto a vivere nella coltura di rinoscleroma sterilizzata al calore, si sviluppa sempre assai bene, formandovi anche lunghe ed eleganti catene e sovratutto alla temperatura di 37°, ma ciò non ostante subisce un certo grado di attenuazione nella sua virulenza, che abbiamo constatato nelle inoculazioni ai conigli, attenuazione che fino ad un certo punto sembra proporzionale alla data dell' innesto ed anche all' età della coltura di rinoscleroma sterilizzata.

Eguale risultato abbiamo ottenuto quando l' innesto di eresipela è stato fatto in colture di rinoscleroma, private dei loro germi mediante filtrazione pel filtro di Chamberland piuttosto che in colture di rinoscleroma sterilizzate al calore e ciò per garantirci dalla giusta obbiezione che l' azione del calore avrebbe potuto alterare la composizione chimica dei prodotti della coltura ed essere così causa di errore.

X.

Conclusioni.

Dal risultato delle nostre osservazioni personali e dall'esame critico di quelle degli autori che ci hanno preceduto nello studio dell' argomento, noi crediamo di poter venire alle seguenti conclusioni:

1) L' affezione, designata comunemente col nome di Rinoscleroma, può esordire in qualunque sezione delle prime vie respiratorie e rimanervi anche lungamente circoscritta.

2) Oltre alla diffusione per continuità nel tessuto, che è certo la maniera più comune di progredire del processo, non può escludersi la possibilità di vederlo insorgere in sedi, più o meno lontane da quelle primitivamente affette, per focolai di autoinfezione.

3) Il periodo neoplastico della malattia, preceduto da semplici sintomi catarrali, può farsi lungamente aspettare (anche molti anni) e talora presentarsi con caratteri macroscopici che si allontanano abbastanza da quelli registrati nelle descrizioni classiche, epperò l'esame microscopico e batteriologico possono essere indispensabili per una giusta diagnosi.

4) Le note anatomiche del rinoscleroma sono quelle di un granuloma specifico.

5) La infettività del rinoscleroma non è da mettersi in dubbio:

a) La presenza *costante* (1) di un microrganismo speciale ben conosciuto, spesso *abbondantissimo* (2) ed *esclusivo* (3) nei prodotti rinoscleromatosi, è oramai un fatto indiscutibile, ampiamente dimostrato.

---

(1) Dal tempo in che si fanno tentativi di coltura dal tessuto del rinoscleroma, non vi è stato caso, che sia a nostra conoscenza, dove non sia stato facilmente isolato il bacillo del Frisch, se si eccettui quello di Jacquet, presentato alla Società di Dermatologia e Sifilografia di Parigi nel febbraio del 1892, nel quale, da un frammento della infiltrazione esciso per la coltura, si ottennero esclusivamente streptococchi e stafilococchi. Se non che, in quel caso, la lesione, manifestatasi all' ala della narice sinistra con un rilievo che progressivamente si estese ed ulcerò superficialmente, già al solo esame clinico, a parte anche il reperto batteriologico negativo, lasciava con fondamento pensare, come appare dalla discussione fattasi in seno a quella Associazione, doversi considerare in rapporto ad una forma di tubercolosi cutanea, piuttosto che a rinoscleroma. L' individuo era contemporaneamente affetto da tubercolosi polmonale.

(2) Anche nei casi in cui i microrganismi del rinoscleroma apparivano scarsi nelle sezioni del tessuto, il che può spiegarsi con la difficoltà della ricerca, la coltura li ha mostrato invece abbondanti.

(3) Non può certo concedersi importanza alla presenza di poche colonie estranee, ordinariamente dovute ai comuni piogeni, che possono riscontrarsi nei tentativi di coltura fra le numerosissime colonie del rinoscleroma.

b) Se è vero che gli animali da laboratorio si mostrano ordinariamente refrattarii alle inoculazioni del tessuto rinoscleromatoso e delle colture pure del microrganismo che vi si alberga (cosa del resto comune ad altre affezioni indubbiamente infettive, valga per tutte la lepra), è vero altresì che è stato talora possibile riprodurre in essi delle alterazioni, che ricordano molto da vicino quelle riconosciute oramai caratteristiche del rinoscleroma (Pawlosky, Stepanow).

c) Non bisogna dimenticare che in certe contrade (province orientali dell' Austria, sud-ovest della Russia, America Centrale, ecc.) la malattia è endemica e che non manca nella letteratura qualche caso, per quanto isolato, di rinoscleroma in individui di una stessa famiglia, come quello descritto da Roberston in persona di due sorelle.

6) Il trattamento migliore è certamente il chirurgico, nei casi in cui possa essere generosamente applicato, asportando tutto il tessuto affetto (nell' infermo *Camassa*, nostra 4ª osservazione, così operando non si ebbe recidiva). Quando questo trattamento non sia applicabile per la diffusione presa dall' affezione, insieme alle parziali ablazioni, si potranno usare i parassiticidi e fra questi, oltre al sublimato corrosivo e l' acido fenico, sarà utile sperimentare l' acido timico.

7) L' antica denominazione di *rinoscleroma* potrebbe forse giustamente essere sostituita dall' altra di *scleroma infettivo delle vie respiratorie.*

8) Il bacillo del rinoscleroma non può assolutamente identificarsi col pneumobacillo di Fridlaender.

9) Il bacillo del rinoscleroma vince in concorrenza vitale lo streptococco dell'eresipela e può attenuarne la virulenza (1).

---

(1) Nell'atto di rivedere le bozze di questo nostro lavoro, siamo stati cortesemente invitati dal Prof. Massei ad osservare un infermo, un tal *Loreto Giuseppe* del fu Pietro, di anni 40, da Tricarico (Basilicata), contadino, il quale erasi già presentato a lui altra volta, circa un anno fa, accusando una difficoltà nella respirazione che, iniziatasi nove mesi prima, era andata sempre crescendo, fino al punto da impedirgli di dormire. In quel tempo (5 agosto 1892) la osservazione obbiettiva mostrava tutti i sintomi di una grave stenosi delle prime vie respiratorie e particolarmente un fremito vibratorio, che si avvertiva a livello dei primi anelli tracheali. All'esame laringoscopico si notava una laringe ampia e bene sviluppata: nella fonazione le corde si avvicinavano perfettamente; nell' inspirazione, al di sotto delle corde, a 3-4 millimetri di distanza, si vedeva un setto bianco, fibroso, formato da due parti laterali, che come corde succenturiate si avvicinavano, lasciando posteriormente uno spazio angusto, di forma ovalare triangolare, lungo 6-7 mill. e largo 4.

Il Prof. Massei, che non potè formarsi allora un concetto esatto della natura del processo (di sifilide non era assolutamente a parlare), praticò con vantaggio, previa cocainizzazione, la divisione del diaframma coi coltellini nascosti, il raschiamento e la intubazione. L' esame microscopico dei piccoli pezzetti asportati, eseguito dal Dott. Damieno, aiuto del Prof. Massei, mostrò la presenza di scarse fibre connettivali con moltissimi elementi cellulari: in alcuni punti l'aspetto di una vera trama linfatica con mucina. (Vedi Massei » Un caso di stenosi ipoglottica ». *Atti del primo Congresso della Soc. ital. di Laringologia, d'Otologia e di Rinologia*, pag. 214 e 215, Firenze, 1892.)

Attualmente l'infermo si ripresenta con la stessa lesione al laringe; se non che, ad un esame accurato di tutta la mucosa delle prime vie respiratorie, si nota nel naso e precisamente sul setto cartilagineo, in ambedue i lati, la presenza di scarso tessuto neoformato, roseo-grigiastro, che sovratutto nella narice sinistra, mostra già tendenza a guadagnare la faccia interna della pinna corrispondente, come per costituirvi una specie di anello, senza ancora minimamente alterare la forma del naso, il quale anche alla palpazione non mostrasi punto di consistenza cresciuta. Inoltre alla ispezione dell' istmo delle fauci, che a prima vista si direbbe sanissimo, è possibile di sorprendere, a una diligente osservazione, quasi perfettamente nascoste dai pilastri posteriori, due chiazzoline, una per lato, ben circoscritte ma poco rilevate, non maggiori di mezzo pisello ciascuna, la destra più grandetta della sinistra, a superficie piana e leggermente abrasa, conservanti il colorito della mucosa circostante o poco più pallide. Alla esplorazione digitale esse hanno consistenza fra il papicaceo ed il pergamenaceo e può notarsi assai bene la loro esatta delimitazione. — Le corne, lo spazio naso-faringeo, il velopendolo, l'epiglottide e la porzione superiore del laringe nel più perfetto stato fisiologico.

L'aggiungersi di questi nuovi focolai all'antica e persistente lesione laringea non poteva non richiamare l' attenzione del nostro chiarissimo Prof. Massei, il quale, avuto il sospetto del rinoscleroma, si è compiaciuto mostrarci l' infermo e fornirci per l'esame istologico e batteriologico alcuni frammenti di tessuto presi isolatamente dai focolai laringeo, nasale e dell' istmo. — Il risultato del nostro esame conferma perfettamente la diagnosi di rinoscleroma: da quei frammenti abbiamo ottenuto colture caratteristiche e nelle colorazioni delle sezioni, col metodo Melle, abbiamo potuto osservare anche numerosi i bacilli nel tessuto.

È inutile di far notare quanto sia interessante ed istruttivo questo nuovo caso di rinoscleroma, con triplice localizzazione, di cui la primitiva nel laringe, porzione ipoglottica. Esso a nostro modo di vedere conferma pienamente le conclusioni già da noi formulate nel lavoro.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE

Tav. I. *Fig. 1.* — Ritratto dal vero dell'inferma *Spica Margherita*, osservazione I (Aprile 1890).

» *Fig. 2.* — Ritratto dal vero dell'infermo *Graziano Salvatore*, osservazione II (Maggio 1890).

» *Fig. 3.* — Immagine del laringe dello stesso infermo, quale appare nello specchio del laringoscopio — la rima della glottide è notevolmente ristretta per la presenza di un cercine di tessuto neoformato nella regione ipoglottica (Maggio 1890).

» *Fig. 4.* — Naso e labbro superiore dell'infermo *Camassa Stefano*, osservazione IV, presi dal vero (Gennaio 1890).

Tav. II. *Fig. 1.* — Istmo delle fauci dell'inferma *Spica*: leggiera deviazione dell'ugola a sinistra e notevole tumefazione della tonsilla dello stesso lato, con dilatazione degli orifizii follicolari. Preso dal vero (Aprile 1890).

» *Fig. 2.* — Istmo delle fauci dell'infermo *Graziano*: mancanza assoluta dell'ugola; il velopendolo, adeso alla parete posteriore del faringe, è trasformato in un tessuto cicatriziale, che lascia pervio uno spazio mediano molto angusto ed allungato, circoscritto lateralmente da due grossi cordoni fibrosi. Preso dal vero (Maggio 1890).

» *Fig. 3.* — Istmo delle fauci dell'inferma *Braccio Anna*, osservazione III. Ugola infiltrata, moriforme, con incipiente infiltrazione anche del pilastro posteriore sinistro. Preso dal vero (Giugno 1890)

» *Fig. 4.* — Istmo delle fauci della medesima inferma *Braccio* — mancanza assoluta dell'ugola; la metà sinistra del velopendolo, peculiarmente nel suo margine libero, inspessita, inuguale, trasformata in tessuto di cicatrice; piccole infiltrazioni nodulari sparse sul velopendolo. Preso dal vero (Agosto 1891).

Tav. III. *Fig. 1.* — Sezione di cute infiltrata (infermo *Camassa*). — Leitz $\frac{\text{oc. } 3}{\text{obb. } 1}$ — *a*) Strato corneo, leggermente inspessito. — *b*) Corpo mucoso del Malpighi, con zaffi semplici o ramificati insinuantisi alquanto profondamente nel derma, nel tratto *A*, mentre nel tratto *B* mancano queste gittate dal corpo mucoso, il quale va gradatamente assottigliandosi. — *c*) Grossi focolai d'infiltrazione nella spessezza del derma. — *d*) Scarsi focolai d'infiltrazione che segnano il decorso dei vasi. — *e*) Spazii linfatici. — *f*) Vaso venoso dilatato, con infiltrazione perivasale.

Tav. III. *Fig. 2.* — Sezione di mucosa nasale dell' inferma *Spica*. — Koristka $\frac{oc.\ 3}{obb.\ 1}$ — *a*) Cellule dello strato piramidale profondamente alterate. — *b*) Corpo mucoso inspessito, con cellule rigonfie e molto trasparenti, nel tratto *A*, assottigliato e ridotto al solo strato di cellule basali *c*, nel tratto *B*. — *d*) Corion infiltrato, con abbondanza di granuli pigmentarii.

» *Fig. 3.* — Sezione d'infiltrato cutaneo (infermo *Camassa*). — Koristka, tubo alzato $\frac{oc.\ 5}{obb.\ 4}$. — *a*) Strato corneo inspessito. — *b*) Cellule degli strati lucido e granuloso trasformate in spazii lacunari. — *c*) Corpo mucoso ridotto a poche cellule alterate. — *d*) Corion, fortemente infiltrato.

» *Fig. 4.* Idem. — *a*) Tessuto connettivo di nuova formazione. — *b*) Focolai d' infiltrazione.

Tav. IV. *Fig. 1.* — Sezione d'infiltrato cutaneo (infermo *Crmassa*). — Koristka, tubo alzato $\frac{oc.\ 3}{obb.\ 4}$ — *a*) Gittata del corpo mucoso, notevolmente approfondantesi nel corion infiltrato *b*.

» *Fig. 2.* — Altra sezione d' infiltrato cutaneo, dello stesso infermo. — Koristka $\frac{oc.\ 3}{obb\ 4}$. — *a*) strato corneo alquanto inspessito. — *b*) Corpo mucoso, di cui in alcuni punti illimite inferiore comincia a vedersi indistinto. — *c*) Corion, con focolai d' infiltrazione e neoformazione di connettivo giovane.

» *Fig. 3.* — Sezione di una massa polipiforme (inferma *Spica*) — Koristka $\frac{oc.\ 3}{obb.\ 4}$. — *a*) Vasi sanguigni circondati intorno intorno da cellule rotonde. — *b*) Corion con abbondante infiltrazione di cellule rotonde, separate da delicate fibre di connettivo. — *c*) Cellule granulose di Ehrlich.

» *Fig. 4.* Idem. — Sezione trasversa di un vaso sanguigno. — Koristka $\frac{oc.\ 3}{obb.\ 9}$. — Ricca infiltrazione dell' avventizia, con inspessimento della tunica media e conservazione dell' intima. L' endotelio è bene distinto.

» *Fig. 5.* — Sezione di una piccola massa polipiforme (infermo *Graziano*). — Koristka $\frac{oc.\ 3}{obb.\ 8}$. — *a*) Cellule del corpo mucoso, di cui alcune alterate, con vacuola centrale, o trasformate in uno spazio vuoto, a navicella o reniforme. — *b c*) Cellula-nido.

» *Fig. 6.* — Sezione di un nodulo della mucosa (inferma *Spica*). — Zeiss $\frac{oc.\ 3}{obb.\ 1/12}$ immers. omogenea. — *a*) Elementi d' infiltrazione. — *b*) Cellule colloidi del Mikulicz. — *c*) Grosse cellule con globi ialini. — *d*) globi ialini liberi.

» *Fig. 7.* — Sezione di un nodulo della mucosa della stessa inferma. — Zeiss $\frac{oc.\ 3}{obb.\ 1/2}$ imm. omogenea. — *a*) Elementi d' infiltrazione. — *b*, *c*, *d*) Bacilli nei linfatici, nello interno di elementi cellulari e nel tessuto intercellulare.

» *Fig. 8.* — Bacilli del rinoscleroma, da una cultura giovane in brodo (colorazione col violetto di genziana). — Zeiss $\frac{oc.\ 3}{obb.\ 1/12}$, imm. omogenea.

Tav. V. *Fig. 1.* — Colonia di rinoscleroma, su lastra di gelatina, dell'età di tre giorni. — Zeiss $\frac{\text{oc. } 2}{\text{"}2}$.

» *Fig. 2.* — La stessa colonia dell'età di cinque giorni (stesso ingrandimento).

» *Fig. 3.* — La stessa colonia dell'età di sette giorni idem

» *Fig. 4.* — La stessa colonia dell'età di dieci giorni idem

» *Fig. 5.* — La stessa colonia dell'età di tredici giorni idem

» *Fig. 6.* — La stessa colonia dell'età di sedici giorni idem

» *Fig. 7.* — La stessa colonia dell'età di trenta giorni idem

In questa serie può notarsi l'aspetto vario, che al microscopio può assumere la stessa colonia nei varii periodi di sua esistenza.

» *Fig. 8.* — Altra colonia di rinoscleroma. — Zeiss $\frac{\text{oc. } 2}{\text{obb. AA}}$.

» *Fig. 9, 10, 11, 12.* — Altre colonie di rinoscleroma, mostranti come possano essere diverse le apparenze di esse alla osservazione microscopica. — Zeiss $\frac{\text{oc. } 2}{\text{obb. "}2}$.

Tav. VI. *Fig. 1.* — Tubo di coltura di rinoscleroma in agar, per strisciamento. — La sostanza glutinosa della colonia, discesa nella parte bassa della provetta, si mostra spumante per numerose bolle di gas, alcune delle quali veggonsi sviluppate anche nella spessezza del mezzo nutritivo.

» *Fig. 2.* — Tubo di coltura giovane di rinoscleroma, per infissione. — Coltura a chiodo.

» *Fig. 3.* — Tubo di coltura vecchia di rinoscleroma in gelatina, per infissione. — La superficie del cilindro nutritivo è già fortemente concava e nel corpo della gelatina, in corrispondenza della colonia, vedesi una bolla di gas, come uno spacco.

» *Fig. 4.* — Tubo di coltura di rinoscleroma in gelatina, per strisciamento.

» *Fig. 5.* — Tubo di coltura del bacillo di Friedlaender, in gelatina, per infissione. — Sviluppo di numerose bolle di gas nella spessezza del mezzo nutritivo.

» *Fig. 6.* — Coltura del bacillo di Friedlaender in gelatina, per strisciamento. Può notarsi il rilievo e la spessezza considerevoli raggiunti dalla colonia.

» *Fig. 7.* — Colonia di Friedlaender su lastra di gelatina. — Zeiss $\frac{\text{oc. } 2}{\text{obb. "}2}$. — Aspetto omogeneo che ordinariamente essa assume.

» *Fig. 11.* — Colonia di rinoscleroma su lastra di gelatina. — Zeiss $\frac{\text{oc. } 2}{\text{obb. "}2}$ — Anche quando la colonia, molto giovane, si presenta ancora omogenea, può vedersi la parte periferica disporsi intorno intorno alla parte centrale in forma di un alone più chiaro.

» *Fig. 8* e *10.* — Altre colonie di rinoscleroma nei loro aspetti varii. — Zeiss $\frac{\text{oc. } 2}{\text{obb. "}2}$

» *Fig. 14.* — Colonie superficiali e colonie profonde di rinoscleroma su lastra di gelatina. — Zeiss $\frac{\text{oc. } 2}{\text{obb AA}}$.

Tav. VI. *Fig. 13.* — Colonie di Friedlaender su lastra di gelatina. — Zeiss $\frac{\text{oc. 2}}{\text{obb. }^{a}2}$. — — Notasi come eccezionalmente può presentare un accenno di diminuita omogeneità della sostanza che la costituisce.

» *Fig. 9* e *12.* — Colonie di Friedlaender, molto antiche, su lastra di gelatina. — Zeiss $\frac{\text{oc. 2}}{\text{obb. }^{a}2}$. — Vi si nota un accenno a disposizione in giri concentrici.

BIBLIOGRAFIA.

Hebra. « Ueber ein eigentümliches Neugebilde an der Nase-Rhinosklerom — ». *Viener Med. Wochen,* 1870 p. 1.

Kaposi. *Wirchow's spec. Path. u. Therap.,* anno III, 2, pag. 288, 1872.

Geber. « Ueber das Wesen des Rhinoscleroms ». — *Archiw fur Dermatologie und Syph.,* pag. 493, 1872.

V. Tanturri. « Un caso di Rhinoscleroma Hebrae ». — *Il Morgagni,* anno XIV, disp. 1, 1872.

T. Ricchi. *Il Raccoglitore medico,* 1873, T. XX, pag. 485.

Hebra. « Zwei Fälle von Rhinosclerom ». — *Jahresbericht d. allg. Krankenhaus* in Wien, 1874.

Brueff. *Medicinski Wiestnik,* St. Petersburg, 1874.

Mikulicz. « Ueber das Rhinosklerom ». — *Langenbek's Archiw,* Bd. XX, p. 485, 1876.

Schmiedecke. *Vierteljahr. für Dermat. und Syph.,* 1880, pag. 257.

Zeissl. *Wiener Med. Wochensch.,* N. 22, 1880.

Ganghofer. *Zeitschrift für Heilkunde,* 1881.

Frisch. « Zur Aetiologie des Rinoskleroms ». — *Wiener med. Woch,* N. 32, pag. 970. 1882.

Chiari. « Stenose des Kehlkopf und der Luftroehre bei Rhinoscl. — *Med. Jahrbuch der K. K. Gesellschaft der Aertze,* Heft 2, Wien 1882.

Lang. « Ueber Rinosklerom und dessen Behandlung ». — *Wien. med. Wochens.* N. 24-25, 1883.

C. Pellizzari. « Il Rinoscleroma ». — *Archivio della Scuola d'Anatomia Patologica di Firenze,* Vol. II.

Cornil. « Le Rhinosclérome ». — *Progrès Médical,* N. 30, pag. 587-588, 1883.

Babés. « Note sur une espèce de cellules granuleuses (mastzellen d'Ehrlich) et ses rélations avec la syphilis, le lupus, le rhinosclérome et la lèpre ». — *Progrès Médical,* N. 23, pag. 447-448, 1883.

Pick. « Demonstration eines Falles von Rhinosclerom ». — *Vierteljahr. für Derm. und Syph.,* 1 und 2 Heft, 1884.

Rhiel. « Zwei Falle von Rhinosclerom ». — *Vierteljahr. für Derm. und Syph.,* 1 und 2 Heft, 1884.

Barduzzi. « Di un caso di Rinoscleroma ». — Pisa, 1884.

TOMMASOLI. « Contributo allo studio del Rinoscleroma ». — *Bollettino delle scienze mediche di Bologna*, Serie VI, Vol. XIII.

MASSEI e MELLE. « Contribuzione allo studio del Rinoscleroma ». — *Archivii italiani di Laringologia*, anno III, fasc. IV, pag. 168, 1884.

CORNIL. — « Leçons professées pendant le 1 semestre de l'année 1883-84 ». Paris, pag. 94, 1884.

MACKENZIE. « Ueber Rinosclerom ». — *Viertelj. für Derm. und Syph.*, N. 3-4, pag. 609, 1885.

CORNIL et ALVAREZ. « Sur les microrganismes du Rhinosclérome ». — *Annales de Dermatologie et Syphil.*, N. 4, pag. 203, 1885.

PAYNE e SEMON. « Rinoscleroma ». — *Transact. of the patholog. Soc. of London for*, 1885.

CORNIL et ALVAREZ. « Mémoire pour servir à l'histoire du Rhinosclérome ». — *Archiv de Physiol. norm. et path.*, III série, pag. 11, 1885.

KÖBNER. « Demonstration eines Falles von Rhino-Pharingosklerom ». — *Deutsche medizinal-zeitung*, N. 51, pag. 585, 1885.

E. ALVAREZ. « Recherches sur l'anathomie pathologique du Rhinosclérome ». — *Arch. de Physiologie norm. et path.*, III série, pag. 196, 1886.

SIDNEY DAVIES. « A case of Rhinoscleroma ». — *The British medical Journal*, pag. 1020, 29 may 1886.

JANOWSKI. « Ueber Rhinosclerom ». — *Monats. f. prakt. Dermat.*, N. 6, p. 267, 1886.

CHIARI und RHIEL. « Das Rhinosclerom der Schleimhaut ». — *Centralblatt für med. Wiss.*, N. 19, pag. 347, 1886.

DOUTRELEPONT. « Ein Falle von Rhinosklerom ». — *Deutsche medizinal Zeitung*, N. 88, pag. 982, 1886.

— « Therapie des Rhinoscleroms » Monat. für prakt Derm. N. 11, p. 517, 1886.

WOLKOWITSCH. « Zur Histologie und parasitären Natur des Rhinoscleroma ». — *Centralblatt für med. Wiss.*, N. 47, pag. 849, 1886.

PALTAUF und EISELBERG. « Zur Aetiologie des Rhinoscleroms ». — *Fortschritte der Medicin*, N. 19-20, 1886.

PALTAUF « Ueber Rhinoscleromba cillen ». — *Centralblatt für Bakt. und Parasitenkunde*, Bd. 1, N. 8, pag. 236, 1887.

MANDELBAUM. « Ueber das Rhinosclerom ». — *Viertel. f. Dermat. und Syph.*, pag. 569, 2 Hef., 1887.

STUKOWENKOW. « Ein Fall von Rhinosclerom ». — *Viert. f. Dermat. und Syph.*, 2° H, pag 569, 1887.

MAX BENDER. « Das Rhinosclerom ». — *Centralbl. f. Bacter. und Parasit.*, Bd. 1, N. 19, pag. 563, 1887.

STOUKOWENKOW. « Trois cas de Rhinosclérome ». — *Le Progrès Médical*, N. 1, 1888, et *Revue Médicale*, T. XXVIII, N. 20. Moscou, 1887.

DRESCHFELD. « Bacilles du Rhinosclerome » — *Journal of Laryng.*, by Mackenzie, N. 1, pag. 31, 1887.

DITTRICH e BABÈS. « Ueber das Rhinosclerom ». *Centralblatt für Bacter. und Parasiten.* Bd. II, N. 4, pag. 87 — N. 15, pag. 433 — N. 21, pag. 617, 1887. Bd. III N. 5, pag. 146, 1888.

G. Melle. « I bacilli del Rinoscleroma ». Comunicazione fatta all'Accademia Medico-Chirurgica di Napoli nella seduta del 28 agosto 1887.

V. Mibelli. « Un caso di Rinoscleroma ». Studio clinico, istologico e batteriologico. — *Giorn. ital. delle mal. ven. e della pelle*, Fasc. marzo e giugno 1888.

Del Chiappa. « Sul valore diagnostico dei cosidetti globi ialini del Rinoscleroma ». — *Giorn. ital. delle mal. ven. e della pelle*, N. 2, 1888.

Mikiforow. « Du Rhinosclérome ». — *Archiv. f. exper. Path. und Pharm.*, 1888.

Stepanow. « Ueber Einimpfungen von Rhinoscleroma auf Thiere ». — *Monats. f. Ohrenh.*, N. 1, 1889.

Rydigier. « Ueber Rhinoskl. Beitr. z. ». — *Centralbl. f. Chir.*, N. 29, 1889.

Laquer. « Ein Fall von Rinoskl. ». — *Centralbl. f. Chir.*, N. 28, 1889.

G. Zagari. « Ricerche etiologiche sul Rinoscleroma ». — *Giorn. internaz. delle scienze wediche*, Anno XI, 1889.

Cornil et Babés. « Les bacteries ». — t. II, 1890.

A. W. Finch Noyes. « Rinoskl. ». — *The Brit. med. Journal of. dermat.*, Vol. II, pag. 106, 1890.

Paltauf. « Soc. imp. roy. des médecins de Vienne ». — Janvier. 1890.

A. Lutz. « Zur Kasuistik des Rhinoskleroms ». — *Mouats. f. prakt. Dermat.*, Bd. XI, pag. 49, 1890.

Pawlowsky. « Zur Lehre ü. d. Aetiolog. und Pathol. d. Rhinoskl. m. besond. Berüchsichtig. u. d. Phagocytose, u. d. Hyalnibildung ». — *Centralbl. f. allg. Pathol. u. path. anat.*, T. 1, pag. 601, 1890.

F. Jaja. « Alcune ricerche batteriologiche su di un caso di Rinoscleroma » — *Giorn. ital. delle mal. ven. e della pelle*, Fasc. I, marzo 1891.

Lennox Browne. « Maladies du larynx, du pharinx et des fosses nasales. — Trad. par le Dr. Aigre, 1891.

V. Mibelli. « Un nuovo metodo di colorazione dei bacilli del Rinoscleroma ». — *Giorn. ital. delle mal. ven. e della pelle*, pag. 205, 1891.

R. Paltauf. « Zur Aetiologie des Skleroms des Rachens, des Kehlkopfes, der Luftröhre un der Nase (Rhinosklefoma) ». — *Wiener klin. Wochenschr.*, N. 52, und 53, 1891, N. 1 und 2, 1892.

L. Jacquet. *Archives internationales de Laryngologie, de Rhinologie et d'Otologie* pag. 285, septembre-octobre 1891.

P. Colombini. « Sulla cura del Rinoscleroma ». — *Riforma Medica*, N. 209 a 211 settembre 1892.

A. Castex. « Lu Rhinosclérome » — *Revue de Laryngologie, d'otologie et de Rhinologie*, N. 5 e 7 Mars, pag. 161-173 et avril pag. 193-212, Paris, 1892.

E. M. Stepanow (Moscau). « Zur Aetiologie des scleroms ». — *Mouatsschrift für Ohrenheilkunde sowie für Kehlkopf, Nasen, Rachen-Krankheiten*, Jahrg XXVII, N. 1, Berlin, Januar 1893.

WELLCOME LIBRARY INSTITUTE

ISO 9002
Riley Dunn & Wilson Ltd

24ColorCard CameraCraft.com
STAINLESS STEEL